ÜBER DIE WIRKUNG VON SYMPATHISCHEN AFFERENZEN AUF DIE ATMUNG UND DEN KREISLAUF DER KATZE

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
der Abteilung für Biologie
an der Ruhr - Universität Bochum

von

Nanduri R. Prabhakar
aus Vijayawada, INDIEN

Bochum 1982

ÜBER DIE WIRKUNG VON SYMPATHISCHEN AFFERENZEN AUF DIE ATMUNG UND DEN KREISLAUF DER KATZE

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
der Abteilung für Biologie
an der Ruhr - Universität Bochum

von

Nanduri R. Prabhakar

aus Vijayawada, INDIEN

Bochum 1982

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dissertation eingereicht am : 8. Januar 1982

Tag der mündlichen Prüfung : 9. März 1982

Referent : Prof. Dr. Dr. h.c. H.H. Loeschcke

Korreferent : Priv.-Doz. Dr. R. Necker

INHALT

		Seite
1.	Einleitung	1
1.1	Kardiovaskuläre und respiratorische Reflexe der thorakalen afferenten sympathischen Nerven	2
1.1.1	Änderungen des arteriellen Blutdruckes und der Herzfrequenz	2
1.1.2	Respiratorische Veränderungen während der Reizung der thorakalen sympathischen afferenten Nerven	6
1.2	Kardiovaskuläre und respiratorische Reflexe ausgelöst von den sympathischen Nerven des abdominalen Raumes	8
1.2.1	Arterielle Blutdruckänderungen nach Reizung von afferenten Fasern des mesenterialen Gebietes	8
1.2.2	Arterielle Blutdruckänderungen nach Reizung der afferenten Nierennerven	10
1.2.3	Veränderungen der Herzfrequenz bei Reizung der afferenten mesenterialen Fasern und der sensorischen Nierennerven	11
1.2.4	Respiratorische Antworten bei Reizung der mesenterialen afferenten Nerven	12
1.3	Die Zielsetzung	13
2.	Anästhesie, Methoden und Versuchstiere	14
2.1	Operation	15
2.2	Künstliche Beatmung	17
2.3	Elektrische Reizung	18
2.4	Pharmaka und Lösungen	19
2.5	Reninbestimmung	19
2.6	Registrierungen	20

Seite

2.7 Versuchsablauf 21

2.8 Statistik 22

3. Ergebnisse 24

3.1 Elektrische Reizung des Plexus mesentericus 25

3.1.1 Atmungsantworten auf verschiedene Reizspannungen 25

3.1.2 Atmungsantworten auf verschiedene Reizfrequenzen 35

3.1.3 Kreislaufantworten auf verschiedene Reizspannungen 44

3.1.4 Kreislaufantworten auf verschiedene Reizfrequenzen 51

3.2 Wirkungen kontinuierlicher elektrischer Reizung des zentralen Endes des Plexus mesentericus auf die efferente Phrenicusaktivität und die Aktivität der inspiratorischen Intercostalmuskulatur 58

3.3 Der Einfluß der elektrischen Reizung des Plexus mesentericus auf den inspiratorischen und exspiratorischen Teil des Atemzyklus 65

3.4 Der Einfluß der Cerebellektomie auf die Aktivität des N. phrenicus und der inspiratorischen Interkostalmuskulatur bei elektrischer Reizung des Plexus mesentericus 77

3.4.1 Kontinuierliche elektrische Reizung des Plexus mesentericus vor und nach Entfernung des Kleinhirns mit Wirkung auf die Atmung und den arteriellen Blutdruck 78

3.4.2 Der Einfluß elektrischer Reizung des Plexus mesentericus während der inspiratorischen Phase des Atemzyklus vor und nach Cerebellektomie auf die Inspiration 83

Seite

3.4.3 Elektrische Reizung des Plexus mesentericus und ihr Einfluß auf den exspiratorischen Atemzyklus vor und nach Cerebellektomie 88

3.5 Kardiovaskuläre und respiratorische Wirkungen der elektrischen Reizung des Plexus mesentericus vor und nach bilateraler Durchtrennung der Sinus- und Aortennerven 93

3.6 Der Einfluß der Nieren auf die Kreislauf- und Atmungswirkungen der elektrischen Reizung des Plexus mesentericus 99

3.6.1 Kreislauf- und Atmungswirkungen bei Reizung des Plexus mesentericus vor und nach Durchtrennung der Nierennerven 99

3.6.1.1 Die Aktivität der efferenten Nierennerven bei elektrischer Reizung des Plexus mesentericus und des abdominalen Vagus 103

3.6.2 Kardiovaskuläre und respiratorische Wirkungen der elektrischen Reizung des Plexus mesentericus nach bilateralem Abklemmen der Nierengefäße 106

3.6.3 Änderung der Plasmareninaktivität bei elektrischer Reizung des Plexus mesentericus 110

3.6.4 Kardiovaskuläre und respiratorische Wirkungen der elektrischen Reizung des Plexus mesentericus nach Infusion von Angiotensin II Antagonisten 112

3.7 Respiratorische und kardiovaskuläre Veränderungen als Folge einer mechanischen Dehnung des Dünndarms 116

3.8 Der Einfluß der Splanchnikotomie auf die Kreislauf- und Atmungswirkungen der elektrischen Reizung des Plexus mesentericus 117

3.9 Atmungs- und Kreislaufwirkungen bei elektrischer Reizung von afferenten Nerven im Abdomen 126

Seite

3.9.1 Atmungs- und Kreislaufwirkungen bei elektrischer Reizung der Nierennerven 127

3.9.2 Atmungs- und Kreislaufwirkungen bei elektrischer Reizung der Milznerven 128

3.9.3 Atmungs- und Kreislaufwirkungen bei elektrischer Reizung des N. splanchnicus major 130

3.9.4 Atmungs- und Kreislaufwirkungen bei elektrischer Reizung des abdominalen N. vagus 134

4. Diskussion 137

4.1 Kritik der angewendeten Methoden 137

4.1.1 Zur Problematik der elektrischen Reizung von afferenten Nerven 137

4.1.2 Cerebellektomie 139

4.1.3 Denervierung der Nieren 140

4.1.4 Bestimmung des Reningehaltes im venösen Nierenblut 140

4.1.5 Spezifizität des Angiotensinantagonisten 141

4.2 Diskussion der Ergebnisse 142

4.2.1 Respiratorische Wirkungen bei der Reizung des Plexus mesentericus, der Milz und der Nierennerven 143

4.2.1.1 Verhalten des Atemzugvolumens, der Atemfrequenz und des Atemminutenvolumens 143

4.2.2 Mögliche Mechanismen der beobachteten Atemantworten 146

4.2.2.1 Die Bedeutung der Carotis- Sinus- und Aortennerven 146

4.2.2.2 Die Aktivität des N. phrenicus und der Interkostalmuskulatur während der Reizung des Plexus mesentericus 146

		Seite
4.2.3	Vergleich der elektrischen Reizung mit der Reizung durch Dehnung des Dünndarms	149
4.2.4	Änderungen in der Atemzykluslänge	149
4.2.5	Die Bedeutung des Cerebellums bei der Umschaltung von Zwerchfell auf Interkostalmuskelatmung bei Reizung des Plexus mesentericus	150
4.2.6	Ist die Phrenicushemmung sekundär zur Erregung der inspiratorischen Interkostalmuskeln?	152
4.2.7	Mögliche Rezeptoren für die Atmungsantworten bei Reizung des Plexus mesentericus	153
4.2.8	Afferente Bahnen für die Atmungswirkungen bei Reizung des Plexus mesentericus	155
4.3	Kardiovaskukläre Wirkungen der Reizung der abdominalen autonomen afferenten Nerven	156
4.3.1	Die Bedeutung der Carotissinus- und Aortennerven für die Blutdruckwirkungen bei Reizung des Plexus mesentericus	156
4.3.2	Die Rolle der Nieren bei der Blutdruckantwort auf elektrische Reizung des Plexus mesentericus	158
4.3.3	Die Bedeutung des Renin-Angiotensinsystems	161
4.3.4	Wirkungen elektrischer Reizung des Plexus mesentericus auf die Herzfrequenz	161
4.3.5	Die afferenten Bahnen für die kardiovaskulären Wirkungen der Reizung des Plexus mesentericus	163
5.	Zusammenfassung	164
6.	Liste der Abkürzungen und Symbole	171
7.	Literaturverzeichnis	172

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549228_0004

1. Einleitung

Vor mehr als einem halben Jahrhundert postulierte RANSON (1921), daß das "Atmungszentrum" Verbindungen mit allen afferenten cranialen und spinalen Nerven habe. Heute ist es experimentell abgesichert, daß die elektrische Reizung sensorischer Nerven in der Tat einen Einfluß auf die respiratorische Aktivität ausübt. Es konnte weiterhin gezeigt werden, daß die Mehrzahl der Atmungswirkungen bei elektrischer Stimulation der verschiedenen afferenten Nerven von Veränderungen im kardiovaskulären System begleitet war.

Die respiratorischen und kardiovaskulären Reflexe, die ihren Ausgang von thorakalen vagalen Rezeptoren nehmen, wurden weitgehend untersucht und beschrieben (PAINTAL 1973, 1977; WIDDICOMBE, 1974).

Die respiratorischen und kardiovaskulären Reflexe, die von den arteriellen Chemo- und Pressorezeptoren des Carotissinus- und Aortengebiets ausgehen, sind ebenfalls weitgehend untersucht (HEYMANS und NEIL, 1958; HOWE und NEIL, 1972). Sensorische Nerven der Skelettmuskulatur enthalten Informationen (KAO, 1963): Hyperventilation und kardiovaskuläre Veränderungen als Folge von Muskelarbeit werden zum großen Teil als Reflexe aufgefaßt.

Über die Rezeptoren, die zum sympathischen System gehören ist in den letzten Jahren eine bedeutende Menge an Informationen verfügbar geworden.

Die hier vorgestellte Untersuchung beschäftigt sich hauptsächlich mit den respiratorischen und kardiovaskulären Veränderungen bei elektrischer Reizung von afferenten sympathischen Nerven. Daher soll im folgenden die Literatur, die sich mit den kardiovaskulären und respiratorischen Reflexen, die ihren Ausgang von den thorakalen und abdominalen sympathischen Afferenzen nehmen, diskutiert werden.

1.1 Kardiovaskuläre und respiratorische Reflexe der thorakalen afferenten sympathischen Nerven

1.1.1 Änderungen des arteriellen Blutdruckes und der Herzfrequenz

BROWN (1967) berichtet von einem Abfall des arteriellen Blutdruckes bei elektrischer Reizung des durchschnittenen zentralen Endes des N. cardiacus inferior und nach Verschluß der linken Koronararterie bei leicht narkotisierten Katzen. Dieser Blutdruckabfall ist ein Reflex. Die afferente Bahn beginnt in den sympathischen Herznerven, deren afferente Fasern zum Aδ-Typ der sensorischen Fasern gehören. Später untersuchten PETERSON und BROWN (1971) Katzen mit intaktem Zentralnervensystem und solche mit Rückenmarksdurchtrennung auf der Höhe von C_1. Diese Autoren berichten, daß elektrische Reizung des zentralen Endes des N. cardiacus inferior zu einem Anstieg des arteriellen Blutdrucks führte. Es kam zu einem deutlicheren Anstieg nach beidseitiger zervikaler Vagusdurchtrennung. Diese Antwort des arteriellen Drucks verschwand nach Durchtrennung des thorakalen sympathischen Grenzstranges unterhalb des Ramus Communicans albus. Die Blutdrucksteigerung blieb auch nach Durchschneidung des Rückenmarks auf der Höhe von C_1 bestehen. Der Blutdruckanstieg verschwand jedoch nach Durchtrennung aller zentraler Verbindungen des linken Ganglion stellatums was die Vermutung nahelegt, daß es sich hier um einen Reflex handelt. Darüberhinaus verschwand die Blutdruckantwort nach intravenöser Injektion eines α-adrenergen Rezeptorantagonisten (Propronolol). Es ist interessant anzumerken, daß ein Verschluß der Blutgefäße der Nebenniere die Antwort im arteriellen Blutdruck nicht beeinflußte. Aufgrund der Technik der evozierten Potentiale nehmen die Autoren weiterhin an, daß die sensorischen Nerven zur "C"-Gruppe der Nervenfasern gehören.

Die elektrische Reizung der afferenten Fasern im Ganglion stellatum erzeugte entweder einen Anstieg oder einen Abfall des arteriellen Blutdrucks bei narkotisierten Katzen, deren Vagi, Sinus- und Aortennerven durchtrennt waren. Die Blutdruckantworten waren von einer Änderung der Aktivität der Nierennerven begleitet. Wenn man jedoch den rechten Ventrikel dehnte, so kam es zu einem Blutdruckabfall mit einer sofortigen Erniedrigung der Aktivität der Nierennerven (WEAVER, 1977; WEAVER et al., 1979).

Die Dehnung der Gefäßwand der thorakalen Aorten bei narkotisierten, vagotomierten Katzen, deren Rückenmark durchtrennt war, führte zu einer Erhöhung des arteriellen Blutdrucks sowie zu einem Aktivitätsanstieg der efferenten sympathischen Nervenfasern des linken dritten thorakalen Ramus communicans albus. Man nimmt an, daß die efferenten Fasern, die für den Reflex verantwortlich sind, durch die dritten bis sechsten sympathischen Rami communicantes albi des Thorax verlaufen. Die afferenten Fasern gehören entweder zur A δ - oder "C"-Gruppe von Nervenfasern (LIOY et al., 1974; MALLIANI and PAGANI, 1976).

Es scheint so, daß sich die Blutdruckantworten, die man mit der elektrischen Reizung der sympathischen Afferenzen des Thorax erhält, sich nicht nur auf die Katze beschränken. KOSTREVA et al. (1976) berichteten von einem systolischen und diastolischen Druckanstieg sowie von einer Erhöhung des Druckes im rechten und linken Ventrikel während der Systole, wenn man bei Hunden und Affen, die mit Halothan narkotisiert waren, die sympathischen thorakalen Afferenzen elektrisch reizte. Die Größe der Blutdruckantwort erhöhte sich nach Durchtrennung der Sinusnerven.

Aufgrund dieser Untersuchungen scheint die elektrische Reizung der thorakalen sympathischen afferenten Nerven einen Anstieg des arteriellen Blutdruckes zu bewirken und zwar bei Versuchstieren sowohl mit intaktem Nervensystem als auch mit akuter spinaler Durchtrennung. Die afferenten Fasern, die für diese Reflexe verantwortlich sind, gehören entweder zur Aδ - oder "C"-Gruppe von Nervenfasern.

BROWN (1967) berichtete, daß es zu keiner Änderung der Herzfrequenz kam, wenn bei narkotisierten Katzen mit intaktem Nervensystem das zentrale Ende des N. cardiacus inferior elektrisch gereizt wurde. Die Reizung des durchtrennten zentralen Endes des linken perikoronaren Nerven jedoch führte bei Katzen mit intaktem Vagus zu einer Verlangsamung der Herzfrequenz. Nach beidseitiger zervikaler Vagotomie wurde keine Frequenzänderung beobachtet (PETERSON and BROWN, 1971). MALLIANI et al. (1973) hingegen berichteten von einer Frequenzerhöhung, wenn man bei narkotisierten und vagotomierten Katzen das durchtrennte zentrale Ende des linken N. cardiacus inferior und Perikoronarnerven reizte.

Ähnliche Antworten erhielt man auch, wenn man das Rückenmark auf der Höhe von C_1 durchtrennte. Die Antwort ist abhängig vom Kontrollwert der Herzfrequenz. Die afferente Bahn für diesen Reflex verläuft in den ersten bis vierten linken Rami communicantes albi , die efferenten Schenkel des Reflexes durch den rechten Ganglion stellatum (MALLIANI et al., 1973).

Bei narkotisierten Katzen und Hunden kam es zu Herzarrhythmien während des Verschlusses der Koronararterie und/oder des Ramus interventricularis anterior. Nach Durchtrennung der dorsalen Wurzeln (C_8 - T_5) verminderte sich die Anzahl der

ektopischen Herzschläge beim Verschluß der Koronararterie; diese verschwanden aber nicht vollständig. Es wird angenommen, daß ein Teil der afferenten Fasern in den dorsalen Rückenmarkswurzeln verlaufen (SCHWARTZ et al., 1976). BISHOP et al. (1976) untersuchten den Einfluß einer schnellen Infusion von Blutersatzmitteln bei chronisch spinalen Katzen. Die Durchtrennung wurde bei C_8 durchgeführt. Bei diesen Experimenten wurden Atropin injiziert, um die efferente vagale Aktivität zu blockieren. Als Folge der schnellen intravenösen Infusion wurde ein mittlerer Anstieg der Herzfrequenz um 10 Herzschläge pro Minute beobachtet. Nach Durchtrennung der thorakalen Rückenmarkswurzeln (T_1 - T_6) sowie des Rückenmarks zwischen T_6 und T_7 verschwand die Tachykardie. Auf Grund dieser Experimente nahmen die Autoren an, daß wahrscheinlich spinale neurale Mechanismen den sogenannten "BAINBRIDGE REFLEX" ausmachen.

Wenn man an narkotisierten, vagotomierten Katzen, deren Rückenmark bei C_1 durchtrennt ist, die thorakale Aorta dehnt, so kommt es zu einem Anstieg der Herzfrequenz. Die afferenten Fasern verlaufen über die dritten bis sechsten thorakalen sympathischen Rami communicantes albi (LIOY et al. 1974).

Die efferente Bahn für die "Herz zu Herz" Reflexe bei spinalisierten Versuchstieren scheint im Ramus communicans albus, des dritten thorakalen Spinalnervens und des N. Cardiacus inferior - zu verlaufen. Beim Druckanstieg in der linken Koronararterie von vagotomierten und spinalisierten Katzen kommt es zu einem Anstieg der Entladungen im dritten thorakalen Ramus comminicans albus und im N. Cardiacus inferior. Zu einem ähnlichen Anstieg der sympathischen Aktivität kam es bei Ischaemie des Myokards und beim Verschluß des Sinus coronarius (BROWN and MALLIANI, 1971).

Die Tachykardie scheint die hauptsächliche Antwort auf die elektrische Reizung der thorakalen afferenten sympathischen Nerven zu sein. Die verantwortlichen sensorischen Nervenendigungen liegen im Herzen und ebenso in der thorakalen Aorta. Ischaemie des Myokards mag ein natürlich vorkommender Reiz sein. Die sensorischen Fasern, die für diesen Reflex verantwortlich sind, gehören entweder zum A δ - oder C-Typ der Nervenfasern. Die efferente Bahn verläuft durch den sympathischen thorakalen Grenzstrang.

1.1.2 Respiratorische Veränderungen während der Reizung der thorakalen sympathischen afferenten Nerven

Bei narkotisierten Katzen führt die elektrische Reizung des durchtrennten zentralen Endes des N. cardiacus inferior zu keiner Atemantwort (BROWN, 1967; PETERSON and BROWN, 1971). Dagegen berichtet UCHIDA (1976) von einer erhöhten Atemfrequenz, die sich als Folge einer KCl- oder Milchsäure-Applikation auf die Ventrikeloberfläche des Herzens bei narkotisierten, vagotomierten Hunden einstellt. Es kam zu einer Abnahme der maximalen Entladungsrate und zu einer Verkürzung der Aktivitätsdauer der efferenten Nervi phrenici. Weiterhin wurden ähnliche respiratorische Antworten bei Verschluß der Koronararterie sowie bei elektrischer Reizung des durchtrennten Endes der linken N. cardiacus inferior beobachtet. Daraus wurde geschlossen, daß die beobachtete Tachypnoe die Folge der Erregung der afferenten sympathischen Herznervenfasern sein müsse.

KOSTREVA et al. (1975) leiteten afferente Aktionspotentiale von den rechten und linken unteren thorakalen Rami communicantes albi ab. Die Aktivität dieser sensorischen Nervenendigungen erhöhte sich mit der Aufblähung der Lungen, sowie nach mechanischer Reizung des Lungenparenchyms. Diese Nervenendigungen gehören zum Aδ-Typ der Nervenfasern. Die selben Autoren (KOSTREVA et al., 1978) untersuchten später die respiratorischen Reflexe der afferenten sympathischen Nerven bei narkotisierten Hunden und Affen. Elektrische Reizung des durchtrennten zentralen Endes der ventralen Wurzel der linken Ansa subclavia des sympathischen Grenzstranges führte zu einer Hemmung der efferenten Phrenicusaktivität, der Muskelaktivität des Diaphragmas sowie der externen (inspiratorischen) Interkostalmuskulatur. Diese respiratorischen Antworten gab es auch noch nach beidseitiger zervikaler Vagotomie. Auf Grund der Bestimmung der Leitungsgeschwindigkeit vermuteten die Autoren, daß die sensorischen Fasern zum Aδ-Typ der Nervenfasern gehören. Weiter nahmen sie an, daß die sensorischen Nervenendigungen aus den afferenten sympathischen Nervenfasern des Herzens und der Atmungsorgane stammen.

Es scheint eine ziemlich große Menge an Informationen über die kardiovaskulären und respiratorischen Reflexe zu geben, die von den afferenten sympathischen Nerven aus den thorakalen Organen stammen. Wenig Information ist jedoch über die peripheren und zentralen neuralen oder humoralen Mechanismen zu bekommen, die bei diesen Reflexen eine Rolle spielen.

1.2 Kardiovaskuläre und respiratorische Reflexe ausgelöst von den sympathischen Nerven des abdominalen Raumes

1.2.1 Arterielle Blutdruckänderungen nach Reizung von afferenten Fasern des mesenterialen Gebietes

CHERNIGOVSKY hat seine Arbeiten und die seiner Mitarbeiter von 1939 bis 1949 zusammengefaßt (CHERNIGOVSKY, 1976). Diese Autoren untersuchten die kardiovaskulären Veränderungen, die von sensorischen Rezeptoren des Intestinalraumes ausgehen, in dem sie sowohl chemisch als auch mechanisch reizten. Der chemische Reiz bestand in einer Perfusion von isolierten Gefäßen des Mesenteriums (mit intakten Nerven) mit Tyrode-Lösung, die entweder Nikotin, Acetylcholin oder CO_2 enthielt. Veränderungen des Perfusionsdruckes stellten den mechanischen Reiz dar. Das Perfusat, welches entweder Nikotin, Acetylcholin oder CO_2 enthielt, bewirkte eine Erhöhung des arteriellen Blutdrucks. Zu einer Erniedrigung des arteriellen Druckes kam es, wenn der Perfusionsdruck erhöht wurde. Die Verwendung von Novocain oder Kokain in der Perfusionslösung führte zum Verschwinden der Blutdruckantworten. Auf Grund dieser Resultate kamen die Autoren zu dem Schluß, daß diese kardiovaskulären Antworten Reflexe darstellten und daß die abdominalen viszeralen Nerven als Afferenzen des Reflexkreises aufgefaßt werden können. Ähnliche Ergebnisse und Schlußfolgerungen wurden von SAPHIR und RAPAPORT (1969) und FRANK (1975) gezogen.

Nach einer Verzögerungszeit von 1 - 2 s wurde ein Anstieg des arteriellen Druckes beobachtet, wenn das Gefäßsystem des Mesenteriums mit Lösungen perfundiert wurde die entweder Nikotin, Zyanid oder venöses Blut enthielten. Phenoxybenzamine reduzierten die Blutdruckantwort und sie verschwand vollständig

nach Durchschneidung der sympathischen viszeralen Nerven oder nach Kühlung der Nerven des Mesenteriums. Der Verschluß der Arteriæ mesenterica superior et inferior oder der Arteria coeliaca sowie der gleichzeitige Verschluß der genannten Arterien führt zu einem Anstieg des arteriellen Druckes. Die Blutdruckantwort ist nach beidseitiger zervikaler Vagotomie erhöht. Beidseitige Nebennierenentfernung verändert die Antwort jedoch nicht. Es wird angenommen, daß die Druckantwort möglicherweise die Folge der Reizung der Paccinischen Körperchen ist, die im Mesenterium vorkommen. Diese sensorischen Nervenendigungen mögen eine bedeutende Rolle bei der neuronalen Regulation des arteriellen Blutdrucks spielen (SARNOFF und YAMADA, 1959). Dagegen konnten HEYMANS et al. (1960) und BOYER und SCHER (1960) keinen Hinweis auf einen kardiovaskulären Peflex finden, der aus dem Bereich der abdominalen Organe des Mesenteriums stammt. Bei narkotisierten Katzen und Hunden dauerten die arteriellen Druckänderungen, als Folge eines Verschlusses der Arteria mesenterica superior oder einer isolierten Perfusion der abdominalen Aorta an, wenn das Versuchstier tief narkotisiert war oder wenn eine Rückenmarkdurchtrennung auf zervikaler Ebene durchgeführt worden war. Dagegen war der Anstieg des arteriellen Druckes als Folge eines Verschlusses der Arteria carotis communis entweder vermindert, oder es kam zu keinem Anstieg, wenn das Rückenmark durchtrennt oder das Versuchstier tief narkotisiert war. Auf Grund dieser Resultate wurde angenommen, daß die Blutdruckänderungen, die nach Verschluß der Gefäße des Mesenteriums auftraten, eher die Folge einer mechanischen Umverteilung des Blutes von einem Gefäßbett zum anderen als die einer Reflexantwort wären.

TUTTLE und McCLEARY (1975) gewannen andererseits Hinweise für einen kardiovaskulären Reflex, der von den Gefäßen des Mesenteriums ausgeht. In diesen Experimenten wurde ein Blutdruckanstieg bei Verschluß der Gefäße des Mesenteriums, bei In-

jektion von Noradrenalin in die Mesenterialarterie oder bei Veränderung des Strömungswiderstandes der über Kreuz perfundierten Gefäße des Mesenteriums beobachtet. Der Blutdruckanstieg war mit einer Erniedrigung der Haut- und Muskeldurchblutung verbunden. Nach Durchtrennung der mesenterialen Nerven verschwanden diese Antworten.

1.2.2 Arterielle Blutdruckänderungen nach Reizung der afferenten Nierennerven

Elektrische Reizung der afferenten Nierennerven führte bei narkotisierten Hunden (UEDA et al., 1967) und Kaninchen (AARS und AKRE, 1970) zu einer Erniedrigung des arteriellen Blutdrucks. AARS und AKRE (1970) konnten zeigen, daß diese Blutdruckantwort bei Aortennervenreizung vergleichbar ist. Sie vermuteten, daß die Nieren afferenter Nerven und Aortenpressorezeptoren ähnliche Funktionen haben.

Wenn man den venösen Blutdruck der Nieren oder den Harnleiterdruck erhöht, so führt dieses zu einer Erniedrigung des gesamten arteriellen Blutdrucks bei spinalen Katzen (BEACHEM und KUNZE, 1969). Diese Erniedrigung erfolgt zusammen mit einer Abnahme der efferenten sympathischen Nervenaktivität. Es wird vermutet, daß die beobachtete kardiovaskuläre Antwort ein spinaler vasomotorischer Reflex sei, der von den Mechanorezeptoren der Nieren ausgehe.

Andererseits berichteten CALARESU et al. (1976) von einem Anstieg des arteriellen Blutdrucks bei Reizung der afferenten Nierennerven bei narkotisierten Katzen mit intaktem Nervensystem. Diese Blutdruckantwort war von einer Konstriktion der

Gefäße des Mesenteriums und der Arteria iliaca begleitet. Weiterhin führte die Stenosierung der Nierenarterie oder die Erniedrigung des Nierenperfusionsdrucks zu einem Anstieg, die Stenosierung der Nierenvenen dagegen zu einem Abfall des arteriellen Druckes. Da die Blutdruckantworten auch nach Denervierung der Nieren noch vorhanden waren, schlossen die Autoren, daß es sich nicht um einen Reflex handeln könne.

1.2.3 Veränderungen der Herzfrequenz bei Reizung der afferenten mesenterialen Fasern und der sensorischen Nierennerven

Infusion von Nikotin oder Acetylcholin in die Arteria mesenterica superior führte zu einer Steigerung der Kontraktionskraft und damit des Druckes im rechten Ventrikel sowie zu einem Anstieg der Herzfrequenz. Nach Verabreichung eines β-adrenergen Rezeptor-Antagonisten (Propranolol) verschwand der positiv inotrope Effekt auf die Ventrikel. Weder die Gabe von Atropin noch Vagotomie veränderten die Kreislaufantworten. Die folgenden Maßnahmen brachten die Kreislaufantworten zum Verschwinden: Durchtrennung der sympathischen visceralen Nerven oder Kühlung der mesenterialen Nerven sowie Verabreichung von Procain in die obere Mesenterialarterie (SAPHIR und RAPAPORT, 1969; FRANK, 1975). Dieses deutet daraufhin, daß die Antworten durch einen Reflex vermittelt werden. Ebenso berichteten SARNOFF und YAMADA (1959) von einem Anstieg der Herzfrequenz, wenn die Arteria mesenterica superior et inferior sowie die Arteriae coeliacae verschlossen wurden. Die sich einstellende Tachykardie wurde nach beidseitiger zervikaler Vagotomie noch erhöht.

CALARESU et al. (1976) haben gezeigt, daß elektrische Reizung der afferenten Nierennerven bei narkotisierten Katzen zu einem Anstieg der Herzfrequenz führte.

1.2.4 Respiratorische Antworten bei Reizung der mesenterialen-afferenten Nerven

Es gibt nur wenige Arbeiten, die über respiratorische Änderungen bei Reizung der mesenterialen afferenten Nerven berichten. Die Infusion von Nikotin, Acetylcholin, Veratridin sowie mit CO_2 äquilibrierten Tyrode-Lösungen in isolierte Mesenterialgefäße, führte bei narkotisierten Katzen zu einem Anstieg der Atemfrequenz und der Atemtiefe. Die Atemantworten wurden entweder durch Kühlung der Mesenterialnerven oder durch Einbringung von Procain in das Perfusionssystem beseitigt (CHERNIGOWSKY, 1976; FRANK, 1975; RICKER, 1958).

Die vorhergehenden Untersuchungen haben gezeigt, daß es zu einem Anstieg des arteriellen Blutdruckes und zur Tachykardie kommt, wenn Bereiche des Mesenteriums und der Niere chemisch und mechanisch gereizt werden. Die meisten Antworten scheinen Reflexe zu sein, einige mögen durch Umverteilung des Blutes von einem Gefäßbett zum anderen bedingt sein. Berichte über einen Einfluß von Presso- und Chemorezeptoren auf die kardiovaskulären Antworten fehlen. Weiterhin sind die Mechanismen - seien sie neuronal oder humoral bedingt - die die beobachteten kardiovaskulären Veränderungen bewirken, nicht hinreichend untersucht. Information, über die quantitative Analyse der respiratorischen Parameter sowie über die Mechanismen, die für die Atmungsveränderungen verantwortlich sind, fehlen ebenfalls in der Literatur.

1.3 Die Zielsetzung

Aus der oben erwähnten Literatur wird deutlich, daß über das Herz-Kreislauf- und Atmungsreflexsystem, das thorakalen sympathischen Afferenzen enthält, mehr Information verfügbar ist als über entsprechende abdominale sympathische Afferenzen. Daher sollen in der vorgelegten Arbeit die respiratorischen und kardiovaskulären Veränderungen bei Reizung der abdominalen afferenten sympathischen Nerven untersucht werden. Sehr wenige Untersuchungen enthalten eine quantitative Auswertung von Atmungsparametern nach Reizung der mesenterialen sensorischen Rezeptoren und geben nur wenig Auskunft über die Mechanismen die dabei eine Rolle spielen.

Im einzelnen sollen in dieser Arbeit daher die folgenden Probleme angeschnitten werden:

1. Die quantitative Analyse respiratorischer und kardiovaskulärer Veränderungen, die sich als Folge einer afferenten elektrischen Reizung des Plexus mesentericus einstellen.

2. Die neuronalen Mechanismen, die bei den Atmungsänderungen eine Rolle spielen.

3. Der Einfluß humoraler Mechanismen, insbesondere des Renin-Angiotensin-Systems, auf das kardiovaskuläre System.

4. Der Einfluß möglicher sensorischer Rezeptoren auf die beobachteten Veränderungen im kardiovaskulären und respiratorischen System.

5. Die relativen Beiträge des afferenten N. splanchnicus (sympathisch) und des N. vagus (parasympathisch) bei den beobachteten Veränderungen.

6. Die Kreislauf- und Atmungsantworten auf elektrische Reizung verschiedener abdominaler afferenter Nerven, der Nieren, der Milz, des N. splanchnicus major und des abdominalen N. vagus, im Vergleich zu den Antworten nach Reizung des Plexus mesentericus.

2. Anästhesie, Methoden und Versuchstiere

Die Versuchstiere waren 151 Katzen beiderlei Geschlechts mit einem Körpergewicht zwischen 1,8 und 4,3 kg, im Mittel 2,9 $\pm$ 0,06 kg.

Die Narkose wurde durch ein Atemgasgemisch von 80 % N_2O und 20 % O_2 eingeleitet. Anschließend erfolgte eine langsame Injektion einer auf 56° C erwärmten Lösung von 0,25 g Urethan und 0,05 g α-Gluko-Chloralose pro ml Aqua dest in die Vena femoralis. Es wurden 0,8 ml Narkosemittel pro kg. Körpergewicht unter Beobachtung des Versuchstieres langsam injiziert.

Die so erzielten Narkosen waren sehr flach und hielten über Stunden gleichmäßig an. Frühestens nach 6 - 7 Stunden mußten 0,2 - 0,4 ml Narkosemittel nachgegeben werden. Einige Versuchstiere waren eine halbe Stunde nach der Injektion dieser α-Gluko-Chloralose-Urethan-Menge noch nicht völlig schmerzfrei. Diesen Tieren wurden zusätzlich 2 - 4 mg pro Kilogramm Körpergewicht Nembutal (Pentobarbital Natrium 5 mg $\cdot$ ml^{-1}) intraperitoneal oder intravenös injiziiert.

2.1 Operation

Das narkotisierte Tier wurde in Rückenlage fixiert. Der Kopf wurde in Streckstellung in einen stereotaktischen Halter nach Horsely-Clarke, der eine Fixierung in allen drei Raumebenen ermöglichte, eingespannt. Zunächst wurden Katheter in die rechte Arteria und Vena femoralis eingebunden. Die Trachea wurde freigelegt und eine Trachealkanüle in Höhe des 2. - 4. Trachealringes eingebunden. Ösophagus und Trachea wurden cranial des 3. Trachealringes zusammen abgebunden und durchtrennt.

Das rostrale Ende der Trachea und des Ösophagus wurde durch eine Inzisur im Boden der Mundhöhle aus dem Operationsfeld gezogen und fixiert.

Der rechte und der linke Carotis-Sinusnerv (CSN) wurden an der Eintrittsstelle in den Nervus glossopharyngeus aufgesucht und bis zum Glomus caroticum freigelegt und angeschlungen. Der Nervus depressor wurde beidseitig im Winkel des Nervus laryngeus superior mit dem Nervus vagus freigelegt und angeschlungen. Die Nerven wurden vom cervikalen Vago-Sympathicus getrennt und angeschlungen.

Nach einem lateralen Hautschnitt am Hals wurde eine Wurzel (aus C_4) des Nervus phrenicus aufgesucht, peripher durchtrennt und das Perineurium abgezogen. Auf der gleichen Seite (ipsilateral zum N. phrenicus) wurden die externen Intercostalmuskeln freigelegt, um die inspiratorische Muskelaktivität zu erfassen.

Das Abdomen wurde durch einen Längsschnitt entlang der Linea alba eröffnet. Nach der Abdominal-Inzision wurde der Plexus mesentericus superior, der entlang der Mesenterialarterie

verläuft, isoliert, der Nervenstrang durchtrennt und das zentrale Ende zur elektrischen Reizung verwendet (Abb. 1 A).

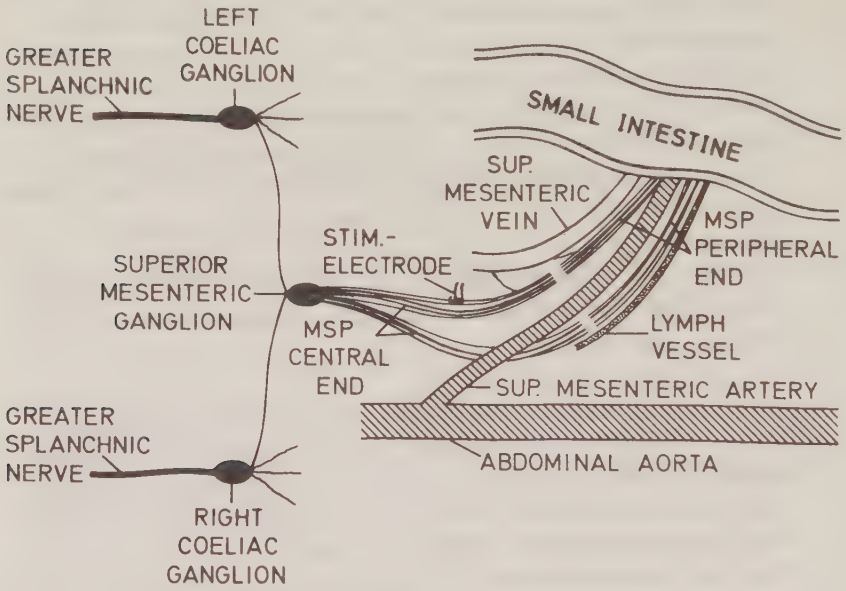


Abb. 1 A: Schematische Darstellung des Plexus mesentericus. Es bedeuten MSP central end = Zentrales Ende des Plexus mesentericus.

Bei einigen Versuchstieren wurde die Nierennerven entlang der Nierenarterie freigelegt und durchtrennt. Bei einer Anzahl von Versuchstieren wurde der Milznerv entlang der Milzarterie

freigelegt und durchtrennt. Bei einigen Versuchstieren wurde der Nervus splanchnicus major an seiner Eintrittsstelle in das Ganglion coeliacum aufgesucht, angeschlungen und während des Versuchs durchtrennt.

Bei den Versuchen, bei denen die efferente Aktivität der Nierennerven registriert wurde, wurde die linke Niere durch eine retroperitoneale Operation freigelegt. Mit Hilfe eines Operationsmikroskopes wurden die Nierennerven auf eine Länge von 2 - 3 cm vom umgebenden Gewebe freipräpariert. Dann wurden die Nierennerven so nahe wie möglich an der Niere durchtrennt. Mit Hilfe feinen Pinzetten wurde der Nerv freipräpariert. Danach wurde der präparierte Nerv mit einem feinen Seidenfaden festgeknotet.

Nachdem das Tier in Rückenlage gebracht wurde, wurde occipital eine Kaniotomie durchgeführt und das Kleinhirn freigelegt. Während des Versuchs wurde das Kleinhirn abgesaugt.

2.2 Künstliche Beatmung

Einigen Versuchstieren wurden 6 mg · kg^{-1} Körpergewicht Flaxedil (Gallamin-Triaethiodid) intravenös injiziiert, sie wurden dadurch relaxiert und mit einer Starling-Pumpe künstlich beatmet. Die Beatmungsfrequenz (12 - 18 min^{-1}) und Beatmungsvolumen (30 - 50 ml) wurden so eingestellt, daß der endexspiratorische P_{CO_2} etwa 35 Torr (4 kPa) betrug.

2.3 Elektrische Reizung

Die elektrische Reizung der verschiedenen Nerven wurde mit einer bipolaren Elektrode aus V2A-Stahldrähten (Abstand 2.0 mm, Dicke 0,20 mm) vorgenommen. Diejenige Elektrode, die dem Zentralnervensystem näher lag, wurde als Kathode gewählt. Die Nerven wurden mit Paraffinöl überdeckt.

Als Reizgenerator diente ein Zweikanal-Reizgerät. Mit diesem Gerät können Dauerreize und Reizimpulsserien variabler Länge erzeugt werden. Sie können von extern getriggert werden und über eine Reizisolationseinheit erdfrei gemacht werden. Die Reizparameter wurden mit einem Oszillographen eingestellt und fortlaufend kontrolliert.

Die Reizimpulssalven wurden elektronisch ausgelöst. Dazu wurde der Inspirations- bzw. Expirationsbeginn als Bezugszeitpunkt gewählt, zu dem der Atemgasstrom gleich null wurde.

Eine weitere Bezugsmöglichkeit ist der Beginn oder der Abfall der integrierten N. Phrenicus-Aktivität. Von diesem Zeitpunkt ausgehend, konnte mit einer elektronischen Verzögerungsschaltung der Beginn der elektrischen Reizung frei wählbar gegenüber dem Inspirations- bzw. Expirationsbeginn gewählt werden. Auf diese Weise war es möglich, aufeinanderfolgende Atemzüge in der gleichen Phase des Atemzyklus elektrisch zu reizen.

Zunächst mußten die Reizparameter gefunden werden, die zu meßbaren Änderungen der Atmungsgrößen und zu kardiovaskulären Effekten führten. So sind z.B. Reizimpulse von 2,0 ms Dauer mit einer Frequenz von 5 bis 20 imp $\cdot$ s^{-1} zur Reizung sympathischer Afferenzen geeignet.

2.4 Pharmaka und Lösungen

Eine Art von Angiotensin II - Antagonisten wurden verwendet. Es war dies 1-Sacrosine-8-Alanine Angiotensin II (Beckman). Die Stammlösungen wurden dadurch hergestellt, daß 5 mg des Peptids in 1 ml einer 0,1 M Essigsäure gelöst wurden. Die Antagonisten wurden mit einer Infusionspumpe langsam infundiert. Angiotensin II (Hypertensin, CIBA) und Norepinephrine (Arterional, HOECHST) wurden als Agonisten benutzt, um die Effektivität und Spezifität des Antagonisten zu prüfen.

2.5 Reninbestimmung

Durch die Vena femoralis wurde ein Katheter in die linke Nierenvene eingeführt. Jeweils 2 ml Venenblut wurden dann abgenommen, in ein Reagenzglas abgefüllt und in Eis gelagert. Je Milliliter Blut wurde 1 mg EDTA zugegeben. Das Plasma wurde durch Zentrifugation in einer Kühlzentrifuge bei - 4° C abgetrennt. Die Plasmaproben wurden nach einer weiteren Zugabe von EDTA (1 mg · ml^{-1}) bei - 25° C aufbewahrt. Mit einer Radioimmunoassay-Methode (HABER et al., 1969) wurde die Reninbestimmung durchgeführt und die Menge Angiotensin I, die je Milliliter Plasma und je Stunde gebildet wurde, bestimmt.

2.6 Registrierungen

1. Die Messungen wurden mit einem Vielkanalschreiber aufgezeichnet.

2. Der arterielle Blutdruck wurde mit einem Statham Druckaufnehmer, der am Arteria-femoralis-Katheter angeschlossen war, in Herznähe gemessen.

3. Die Herzschlagfrequenz wurde mit einem digitalen Frequenzmeßgerät (LUTTMANN und MÜCKENHOFF, 1974) mit einem zusätzlichen Analogausgang kontinuierlich gemessen und der Blutdruck oder das EKG-Signal als Eingangsgrößen benutzt.

4. Der tracheale CO_2-Druck wurde mit einem Infrarotanalysator kontinuierlich gemessen. Dazu wurden mittels einer feinen Kanüle ständig 40 ml · min^{-1} Atemgas aus dem Trachealtubus abgesaugt.

5. Die Rektaltemperatur wurde mit einem Temperaturregler über die gesamte Versuchsdauer auf 310 K konstant gehalten.

6. Das Versuchstier atmete reinen Sauerstoff aus einem geschlossenen System mit CO_2-Absorber. Das Atemgas wurde in dem System laufend umgewälzt und der verbrauchte Sauerstoff kontinuierlich aus einer Vorratsflasche ersetzt. Das Atemzugvolumen und die Atemfrequenz wurden mit einem Krogh'schen Spirometer mit induktivem Wegaufnehmer im Nebenschluß gemessen.

7. Der Ösophagusdruck als Korrelat für den Intrapleuralspaltdruck wurde mit einem Statham-Druckaufnehmer, der an einem Ballonkatheter angeschlossen war, kontinuierlich aufgenommen.

8. Die N. phrenicus- und Interkostalmuskelaktivität wurde mit Hilfe eines AC-Verstärkers auf einem Speicheroszillographen dargestellt und registriert. Das Signal wurde gefiltert. Die obere Grenzfrequenz betrug 1,5 oder 10 kHz und die untere Grenzfrequenz betrug 100 Hz.

9. Die Neurogramme und Myogramme wurden mit einem R-C-Integrator integriert. Die Integrationskonstanten betrugen wahlweise 100 ms oder 200 ms.

10. Reizimpulse und Reizimpulssalven wurden mit einem Ereignismarker direkt unterhalb des Spirogrammes mitgeschrieben. Dies erlaubte eine exakte Bestimmung der Reizphase innerhalb des Atemzyklus.

11. Der Atemstrom wurde mit Hilfe eines Fleisch'schen Staurohres und einem Statham-Druckdifferenzaufnehmer gemessen.

2.7 Versuchsablauf

Nach Beendigung der Operation wurde das Versuchstier an die Meßapparatur angeschlossen. Der zu reizende Nerv wurde durchtrennt und der zentrale Stumpf auf die bipolare Elektrode aufgelegt.

Durch Variation der Reizspannung wurden dann die Reizstärken ermittelt, bei denen eine deutliche Atemantwort und Kreislaufwirkung auftraten. Die Impulssalvenlänge wurde möglichst kurz gewählt, um nur eine kurze Phase innerhalb des

inspiratorischen oder exspiratorischen Halbzyklus zu reizen.

Der Zustand der Versuchstiere erlaubte es in der Regel, die Experimente über einen Zeitraum von 10 - 12 Stunden durchzuführen und dabei verschiedene Reizserien anzuwenden.

2.8 Statistik

Bei der Auswertung der Meßwerte und ihrer statistischen Prüfung wurden folgende Gleichungen verwendet:

1. Mittelwert

$$\bar{X} = \frac{\Sigma X_i}{n}$$

wo bei X_i = Wert der Einzelmessungen
und n = Zahl der Messungen ist.

2. Standardabweichung

$$s = \pm \sqrt{\frac{\Sigma (X_i - \bar{X})^2}{n - 1}}$$

3. Mittlerer Fehler des Mittelwertes

$$S_m = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

4. Fisher-t-test

$$t_{(n_1 + n_2)} = \frac{\left[\bar{X}_1 - \bar{X}_2\right]}{s_D}$$

$\bar{X}_1$ und $\bar{X}_2$ Mittelwerte von 2 Populationen sind und

$s_D = \pm \sqrt{S_{m1}^2 + S_{m2}^2}$ ist.

Die Wahrscheinlichkeit P für die Nullhypothese wurde aus dem Diagramm von PÄTAU (1943) entnommen.

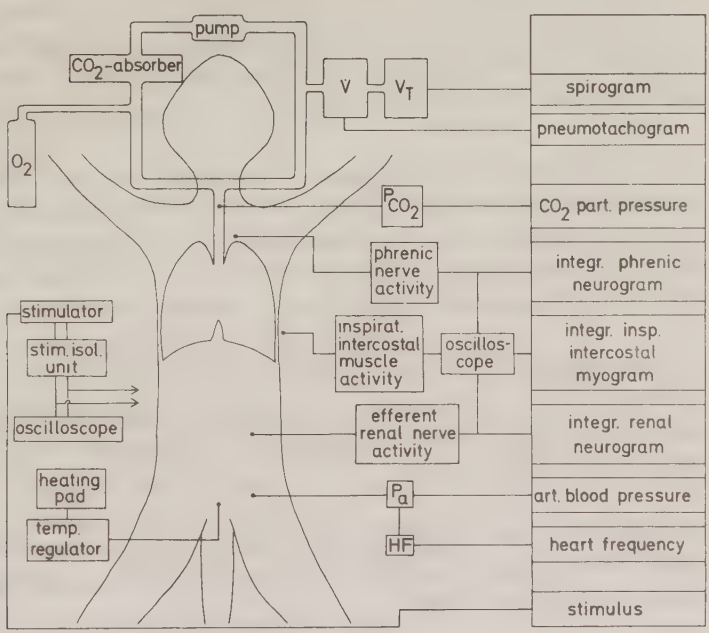


Abb. 1 B: Schematische Darstellung des Versuchsablaufs

3. Ergebnisse

Für die Darstellung der Ergebnisse wurden die Versuche in 6 Hauptgruppen aufgeteilt. In der Gruppe I sind die Versuche zusammengefaßt, in denen die typischen Antworten des Atmungs- und Herz-Kreislaufsystems auf kontinuierliche elektrische Reizungen des zentralen Stumpfes des Plexus mesentericus untersucht wurden.

Die Ergebnisse in der Gruppe II befassen sich mit der efferenten Phrenicus-Antwort und der Antwort der Aktivität der Interkostalmuskulatur auf elektrische Reizungen des Plexus mesentericus. Weiterhin werden verschiedene Faktoren, die diese Antworten beeinflussen, beschrieben.

In der Gruppe III sind die Ergebnisse zusammengefaßt, die die möglichen humoralen und neuronalen Faktoren bei der Antwort des Herz-Kreislaufsystems auf Reizungen des Plexus mesentericus betreffen.

Die Versuche der Gruppe IV sollen Aufschlüsse über die mögliche Verschaltung der sensorischen Afferenzen aus dem Mesenterialgebiet geben.

An Hand der Ergebnisse der Gruppe V soll diskutiert werden, welche möglichen afferenten Bahnen für die Wirkung auf Kreislauf und Atmung bei der elektrischen Reizung des Plexus mesentericus verantwortlich sind.

In der Gruppe VI werden schließlich Ergebnisse von Versuchen vorgestellt, bei denen der Einfluß anderer afferenter sympathischer Nerven und des abdominalen Vagus auf die Atmung und den Kreislauf untersucht wurde.

Die Ergebnisse werden im allgemeinen in folgender Weise dargestellt:

In den meisten Fällen wird zunächst eine qualitative Analyse eines für die gesamte Gruppe typischen Einzelversuchs vorangestellt. Dann folgt eine quantitative Analyse mit der Darstellung des Mittelwertes ($\bar{X}$) mit dem mittleren Fehler des Mittelwertes ($\pm$ Sm). Wegen der großen Streuung der Kontrollwerte werden zusätzlich die relativen Änderungen der Meßwerte (d.h. Verhältnisse von Test- und Kontrollwerten) mit den entsprechenden mittleren Fehlern des Mittelwertes angegeben.

3.1 Elektrische Reizung des Plexus mesentericus

In den Versuchen dieser Gruppe sollen die Veränderungen der Atmung und des arteriellen Blutdruckes als Folge einer kontinuierlichen elektrischen Reizung des durchtrennten zentralen Stumpfes des Plexus mesentericus analysiert werden. Dazu werden zunächst die Spannung und die Frequenz des elektrischen Reizes variiert, um so die Reizparameter zu finden, die eine maximale Antwort von Atmung und Kreislauf hervorrufen.

3.1.1 Atmungsantworten auf verschiedene Reizspannungen

Die Reizfrequenz von 10 Imp $\cdot$ s^{-1} und die Impulsdauer von 2 ms wurden konstant gehalten. Dann wurde die Reizspannung von 1 V bis zu einem maximalen Wert von 6 V gesteigert. Die Reizdauer betrug ungefähr 30 - 40 s.

Abb. 2 zeigt als Beispiel eine Originalregistrierung des Atemzugvolumens. Bei diesem Versuch blieb die kontinuierliche elektrische Reizung des Plexus mesentericus (durchtrennter zentraler Stumpf) bei 1 V unterschwellig und führte ... zu keiner Veränderung des Atemzugvolumens. Die Steigerung der Reizintensität führte zu einer biphasischen Antwort des Atemzugvolumens. Die Antwort bestand aus einer initialen Hemmung des Atemzugvolumens für eine Dauer von 1 - 3 Atemzügen, hierauf folgte ein allmählicher Anstieg des Atemzugvolumens über den Kontrollwert hinaus. Wegen der biphasischen Antworten des Atemzugvolumens wurden die Atmungswirkungen wie folgt analysiert:

Während der Reizdauer wurde die Atmungsantwort in 2 Phasen unterteilt:

1. die initiale inhibitorische Phase: d.h., die ersten 1 bis 3 Atemzüge nach Beginn der Reizung,

2. die excitatorische Phase: d.h., 5 - 6 Atemzüge während des "steady states" der Phase der Atmungssteigerung in der zweiten Hälfte der Reizperiode.

Während beider Antwortphasen wurden weiterhin das Atemzugvolumen, die Atmungsfrequenz (min^{-1}) und das Atemminutenvolumen berechnet.

In dem in Abb. 2 gezeigten Beispiel führt eine Steigerung der Reizspannung von 1 auf 2 V während des ersten Atemzuges zu einer Abnahme des Atemzugvolumens. Nach diesem ersten Atemzug erreicht das Atemzugvolumen wieder den Wert, den es vor der Reizung hatte. Von 3 V an wurden die ersten 1 bis 3 Atemzüge nach Beginn der Reizung vermindert gegenüber dem Kontrollatemzug. So betrug z.B. bei einer Reizspannung von 4 V die Amplitude des ersten Atemzuges nach Beginn der Reizung etwa 20 % (≙ 3 ml) des Kontrollatemzuges (≙ 15.7 ml). Während dieser

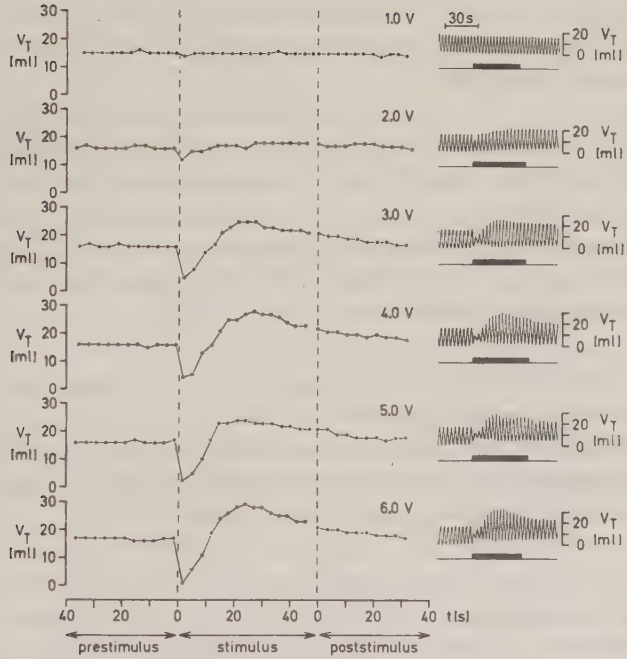


Abb. 2: Originalregistrierung des Atemvolumens V_T während elektrischer Reizung des Plexus mesentericus mit verschiedenen Reizspannungen (Spirometerregistrierung). Links davon ist das ausgewertete Atemvolumen der Registrierung dargestellt: Ab 3 Volt Reizspannung folgt einem anfänglich erniedrigtem ein erhöhtes Atemvolumen. In der anfänglichen Phase war die Katze nicht in der Lage, völlig auszuatmen.

inhibitorischen Phase verlagerte sich die endexspiratorische Atemlage in inspiratorischer Richtung. Es wurden dann weiterhin 20 % des Volumens der Kontrollatemzüge eingeatmet. Eine Steigerung der Reizintensität auf 6 V führte zu einem kurzen Atemstillstand in Inspirationslage. Dieser Atemstillstand dauerte etwa 4 s.

Nach der initialen Hemmung steigt das Atemzuvolumen allmählich über den Kontrollwert an. Einen deutlichen Anstieg findet man bei Reizspannungen von 3 V. So beträgt z.B. bei einer Reizspannung von 6 V das Atemzugvolumen 27 ml, d.h. es liegt um 59 % über dem Kontrollwert (16 ml). Dieser Anstieg des Atemzugvolumens bleibt während der gesamten Reizdauer erhalten.

Nach Beendigung der elektrischen Reizung kehrt das Atemzugvolumen nicht unmittelbar zum Kontrollwert zurück. Noch nach 10 Atemzügen ist das Atemzugvolumen leicht erhöht. Bei einer Reizspannung von 6 V ist die Größe des 10. Atemzuges noch 12,5 % (18 ml) über dem Kontrollwert (16 ml).

In dem in Abb. 2 gezeigten Versuch betrug die Atemfrequenz bei einer Reizspannung von 5 V in der für das Atemzugvolumen inhibitorischen Phase 19 min^{-1}, das ist etwa 12 % mehr als in der Kontrolle (17 min^{-1}). Das Atemzugvolumen war um etwa 62 % (6 ml $\hat{=}$ Mittelwert der ersten 3 Atemzüge) des Kontrollwertes von 16 ml gesunken. Das Atemminutenvolumen betrug 114 ml · min^{-1}, das sind 42 % weniger als der Kontrollwert (269 ml · min^{-1}).

In der excitatorischen Phase betrug die Atemfrequenz 19 min^{-1}. Das ist der gleiche Wert wie in der inhibitorischen Phase. Das Atemzugvolumen war aber auf 24 ml erhöht. Das sind etwa 50 % mehr als der Kontrollwert (16 ml). Der Anstieg des Atemminutenvolumens lag 66 % (447 ml · min^{-1}) über dem des Kontrollwertes (269 ml · min^{-1})

Manchmal wurden während der elektrischen Reizung somatische Reaktionen wie Kontraktionen der Hinterbeine oder der abdominalen Muskulatur beobachtet.

In dieser Versuchsgruppe wurden 9 Katzen untersucht. Das Atemzugvolumen jedes einzelnen Atemzuges wurde während einer Periode von 10 Atemzügen vor, während und nach der Reizung des Plexus mesentericus ausgewertet. In der Phase vor der Reizung variierte das Atemzugvolumen von Katze zu Katze. So lag z.B. vor der Reizung mit 6 V der Kontrollwert des Atemzugvolumens zwischen 15 und 30 ml ($\bar{x}$ = 26.0 $\pm$ 4 ml, n = 12). Wegen dieser Schwankung der Kontrollwerte wurden die Verhältnisse der Atemzugvolumina aus der Test- und der Kontrollphase berechnet. Die Ergebnisse sind in Abb. 3 dargestellt.

Insgesamt kann man sagen, daß das Atemzugvolumen während des ersten Atemzuges bis zum dritten Atemzug kleiner als das Atemzugvolumen vor dem Reizbeginn war. Dabei war das Verhältnis des Volumens (Test/Kontrolle) bei einer Reizstärke von 1 V nicht signifikant verschieden vom Kontrollwert (d.h. 1) ($P = 0.5$, $n = 6$). Von einer Reizstärke von 2 V an wurde der erste Atemzug nach Reizbeginn signifikant kleiner als der Kontrollwert ($P < 0{,}0002$).

Sehr häufig wurde ein Atemstillstand in Inspirationslage beobachtet, wenn die Reizspannung 4 V und mehr betrug. Die Dauer dieses inspiratorischen Atemstillstandes lag zwischen 4 und 12 s.

Eine statistische Analyse der Atmungsantworten (d.h. Atemzugvolumen, Atemfrequenz und Atemminutenvolumen) sind sowohl für die initiale inhibitorische wie auch für die excitatorische Phase in Tabelle 1 gegeben.

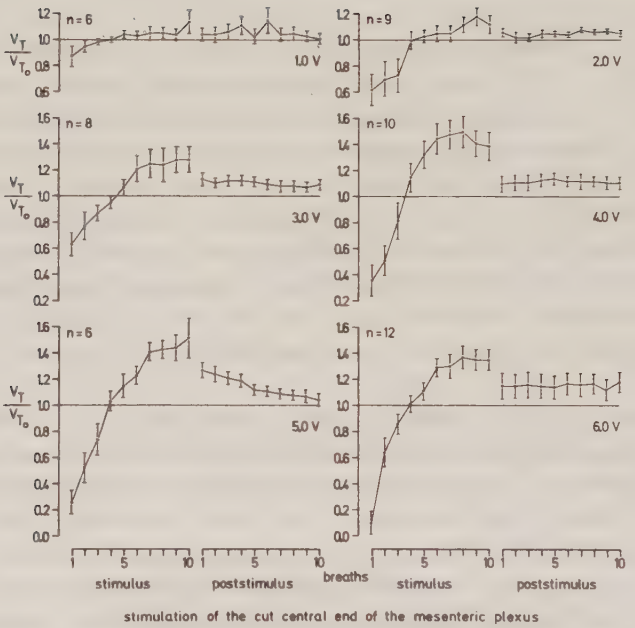


Abb. 3: Quantitative Auswertung des Atemvolumens während elektrischer Reizung des Plexus mesentericus. Die Reizspannung nimmt stetig zu (1 V bis 6 V). Dabei betrugen die Reizfrequenzen 10 Imp · s^{-1} und die Dauer eines jeden Reizimpulses 2 ms. Die Daten stellen Mittelwerte ($\bar{x}$) der Quotienten der Atemvolumina ($\frac{\bar{V}_T \text{ Test}}{\bar{V}_{T_o} \text{ Kontrolle}}$) dar. Jeder einzelne Atemzug wurde über ein Zeitintervall von 10 Atemzügen während und nach der Reizung analysiert.
n = Anzahl der Beobachtungen.

Stimulus parameter		Control V_T (ml)	Control f (min^{-1})	Control $\dot{V}_E$ ($ml \cdot min^{-1}$)	Stimulation Inhibit. V_T (ml)	Stimulation Inhibit. f (min^{-1})	Stimulation Inhibit. $\dot{V}_E$ ($ml \cdot min^{-1}$)	Stimulation Excitat. V_T (ml)	Stimulation Excitat. f (min^{-1})	Stimulation Excitat. $\dot{V}_E$ ($ml \cdot min^{-1}$)	Post-stimulation V_T (ml)	Post-stimulation f (min^{-1})	Post-stimulation $\dot{V}_E$ ($ml \cdot min^{-1}$)
1 V, 10 Imp·s^{-1}	$\bar{x}$	23.9	21.3	499.9	15.7	21.8	352.2	24.5	21.9	536.6	24.9	21.5	535.6
2 ms (n = 6)	±sm	2.8	2.0	71.4	2.8	1.5	59.5	3.1	1.7	73.0	2.6	1.9	78.7
Stim vs control	P				0.09	0.85	0.18	0.85	0.85	0.7	0.8	0.96	0.78
2 V, 10 Imp·s^{-1}	$\bar{x}$	25.5	21.6	548.6	10.3	22.9	219.0	26.9	23.2	668.3	26.9	21.7	584.4
2 ms (n = 9)	±sm	2.0	1.3	53.5	1.8	1.6	42.6	2.1	1.7	31.6	2.35	2.3	61.7
Stim vs control	P				0.0009	0.58	0.002	0.62	0.48	0.1	0.68	0.95	0.7
3 V, 10 Imp·s^{-1}	$\bar{x}$	28.6	20.8	569.3	10.98	22.2	245.0	32.6	22.4	712.8	30.2	20.6	610.5
2 ms (n = 8)	±sm	0.9	1.3	46.7	0.7	1.4	19.9	2.0	1.2	46.2	2.1	1.4	41.1
Stim vs control	P				0.0002	0.5	0.0007	0.11	0.42	0.06	0.5	0.92	0.5
4 V, 10 Imp·s^{-1}	$\bar{x}$	25.3	19.7	487.6	10.8	21.1	225.7	34.7	22.5	769.8	28.0	19.4	532.6
2 ms (n = 10)	±sm	1.8	0.8	25.1	2.4	1.4	61.7	2.8	1.5	69.5	2.1	0.6	35.0
Stim vs control	P				0.0027	0.4	0.005	0.024	0.15	0.005	0.38	0.76	0.34
5 V, 10 Imp·s^{-1}	$\bar{x}$	19.1	20.3	396.8	7.3	22.0	158.2	25.7	22.5	576.8	21.6	21.1	464.1
2 ms (n = 6)	±sm	1.92	1.4	63.5	0.9	1.4	19.2	0.9	1.7	45.8	2.0	1.6	66.7
Stim vs control	P				0.002	0.5	0.016	0.03	0.5	0.07	0.42	0.7	0.52
6 V, 10 Imp·s^{-1}	$\bar{x}$	26.0	17.7	453.7	9.87	22.4	206.3	32.3	22.1	697.9	28.1	18.8	523.9
2 ms (n = 12)	±sm	1.4	0.6	24.8	1.9	1.0	48.1	2.8	0.93	47.9	1.18	0.8	21.2
Stim vs control	P				0.0002	0.0027	0.0010	0.03	0.0027	0.0015	0.28	0.3	0.05

Tabelle I: Zusammenstellung der Atmungsparameter bei kontinuierlicher elektrischer Reizung des Plexus mesentericus mit Reizspannungen von 1 bis 6 V.
Control = vor der Reizung, Stimulation = Reiz, Post-stimulation = nach der Reizung.
Die unterstrichenen P-Werte bedeuten statistisch signifikante Werte.
Inhibit. = initiale inhibitorische Phase
Excitat. = excitatorische Phase
V_T = Atemzugvolumen
$\dot{V}_E$ = Atemminutenventilation
f = Atemfrequenz

Inhibitorische Phase: Bei 2 Volt Reizspannung kam es zu einer signifikanten Erniedrigung des Atemvolumens vom ersten bis zum dritten Atemzug (Tabelle 1). Die Atemfrequenz veränderte sich nicht signifikant. Bei einer Reizamplitude von 6 Volt jedoch kam es zu einer Erhöhung der Atemfrequenz (die Frequenz wurde für diejenigen Atemzüge bestimmt, die nach dem ersten Atemstillstand folgten). Das Atemminutenvolumen verringerte sich ab einer Reizspannung von 2 Volt. Die Erniedrigung war, verglichen mit den Werten vor der Reizung, statistisch signifikant (Tabelle 1).

Excitatorische Phase: Nach der inhibitorischen Phase steigt das Atemzugvolumen über den Kontrollwert an, sobald die Reizintensität 2 Volt übersteigt. Dieser Anstieg war im Vergleich zum Kontrollwert statistisch signifikant von 4 bis 6 V (Tabelle 1). Die Atemfrequenz stieg nur bei einer Reizspannung von 6 V signifikant an ($P = 0.0027$, $n = 12$). Insgesamt stieg das Atemminutenvolumen ab einer Reizspannung von 2 V an. Aber der Anstieg war nur bei Reizspannungen zwischen 4 bis 6 V statistisch signifikant (Tabelle 1).

Um den Zusammenhang zwischen Reizstärke und Atmungsantwort deutlich zu machen, wurden die Quotienten Testwert/Kontrollwert für die Atmungsantwort gegen die Reizstärke aufgetragen. Die Ergebnisse sind in Abb. 4 dargestellt.

Inhibitorische Phase: Zu Beginn der Reizung erniedrigte sich mit zunehmender Reizspannung das Atemvolumen (Mittelwert von 3 Atemzügen). Wie Abb. 4 zeigt, erreichte das Atemvolumen ab 4 V Reizspannung ab ein Plateau.

Die Atemfrequenz steigt ab 3 Volt. Bei 6 Volt erreicht sie ihr Maximum. Das Atemminutenvolumen erniedrigt sich ab 2 Volt. Die Änderung ist fast gleich mit der, die sich bei der Verwendung von Spannungen zwischen 3 und 6 Volt einstellt. Man kann auch

sagen, es kam zu keiner weiteren Erhöhung des Atemminutenvolumens bei einer weiteren Spannungserhöhung (s. Abb. 4, inhibitorische Phase).

Während der excitatorischen Phase stieg das Atemzugvolumen mit steigender Reizintensität an. Die Größe dieses Anstiegs erreichte ein Plateau bei einer Reizspannung von 4 V (Abb. 4). Es hat sogar den Anschein, daß der Anstieg des Atemzugvolumens bei einer Reizspannung von 6 V ein wenig kleiner ist als bei einer Spannung von 4 und 5 V. Der Unterschied war statistisch jedoch nicht signifikant (P = 0.2, n = 12).

Die Änderung der Atemfrequenz war etwa konstant bei einer Reizspannung zwischen 1 V und 5 V. Sie stieg bei einer Spannung von 6 V an. Das Atemminutenvolumen stieg mit zunehmender Reizstärke an. Das Maximum erreichte bei einer Reizstärke von 4 V danach meist ein Plateau.

Nach Beendigung der elektrischen Reizung kehrten das Atemzugvolumen, die Atemfrequenz und das Atemminutenvolumen meistens innerhalb einer Periode von 10 Atemzügen, nicht ganz zum Kontrollwert zurück.

Die Ergebnisse dieser Versuchsgruppe kann man wie folgt zusammenfassen:

1. Die kontinuierliche elektrische Reizung des zentralen Stumpfes des Plexus mesentericus führte von 2 V Reizstärke an zu einer biphasischen Antwort des Atemzugvolumens.
2. Die Antwort bestand aus einer anfänglichen Hemmung während 1 bis 3 Atemzügen, danach folgte ein Anstieg des Atemzugvolumens.
3. Der maximale Anstieg des Atemzugvolumens wurde bei einer Reizstärke zwischen 4 und 6 V erreicht.

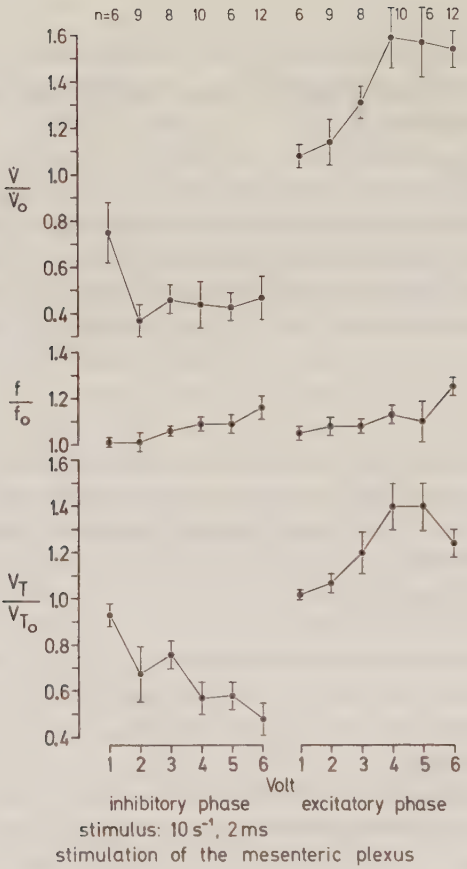


Abb. 4: Der Zusammenhang zwischen Reizstärke und Änderungen der respiratorischen Parameter. Die dargestellten Werte sind Mittelwerte mit zugehörigem mittlerem Fehler der Quotienten der Atemvolumina ($\frac{\bar{V}_T \text{ Test}}{\bar{V}_O \text{ Kontrolle}}$), der Atemfrequenzen ($\frac{f \text{ Test}}{f_o \text{ Kontrolle}}$) und der Atemvolumina ($\frac{V_T \text{ Test}}{V_{To} \text{ Kontrolle}}$).

n = Anzahl der Beobachtungen an 9 Katzen. Die Reizfrequenz beträgt 10 Imp · s^{-1}, jeder Reizimpuls dauert 2 ms. Zwischen 4 und 6 Volt wurden die größten Änderungen der respiratorischen Parameter beobachtet.

4. Oftmals wurde bei einer Reizstärke von 4 bis 6 V ein initialer inspiratorischer Atemstillstand beobachtet.
5. Ein leichter Anstieg der Atemfrequenz wurde bei einer Reizspannung von 6 V erreicht.
6. Das Atemminutenvolumen fiel während der inhibitorischen Phase in der das Atemzugvolumen vermindert war ab und stieg während der excitatorischen Phase an.
7. Nach Beendigung der Reizung kehrten die Atmungsgrößen innerhalb von 10 Atemzügen nicht ganz zu den Kontrollwerten zurück.

3.1.2 Atmungsantworten auf verschiedene Reizfrequenzen

Bei diesen Experimenten sollte die optimale Reizfrequenz ermittelt werden. Impulsdauer (2 ms) und Reizspannung (zwischen 4 und 6 Volt) wurden konstant gehalten. Die Frequenz wurde von 2.5 bis auf 80 Imp $\cdot$ s^{-1} erhöht. Ein Beispiel dafür ist in der Abb. 5 dargestellt. Hier wurde die Reizspannung bei 6 Volt konstant gehalten. Die Reizfrequenz wurde dann von 2.5 Imp $\cdot$ s^{-1} ausgehend, schrittweise verdoppelt bis auf 40 Imp $\cdot$ s^{-1}. Die Reizung mit 40 Imp $\cdot$ s^{-1} führte zu somatischen Reaktionen wie Bewegungen der Hinterläufe. Korneal- und Schmerzreflex der Katze waren jedoch nicht vorhanden, d.h. die Narkosetiefe war ausreichend. Da es zu somatischen Reaktionen kam, konnte die Wirkung bei höherer Frequenzen (z.B. 80 Imp $\cdot$ s^{-1}) nicht untersucht werden.

Aus der Abb. 5 wird deutlich, daß bei allen Reizen das Atemzugvolumen der ersten drei Atemzüge während der Reizung vermindert wurde. So führte zum Beispiel eine Reizung mit 2.5 Imp $\cdot$ s^{-1} zu einer initialen Abnahme der Atemtiefe um 43 %

(von 17.0 ml auf 9.7 ml). Wenn man die Reizfrequenz auf 10 Imp · s^{-1} erhöhte, so kam es während der ersten drei Atemzüge sogar zu einer Verminderung um 52 % (von 17.0 auf 8 ml) im Vergleich zum Atemzugvolumen vor der Reizung. Eine Reizung mit der in dieser Untersuchung gewählten höchsten Frequenz (40 Imp · s^{-1}) führte zu einer Erniedrigung des Atemzugvolumens um 47 % (von 17.0 auf 9.0 ml). Bei den Reizfrequenzen 2.5; 10 und 40 Imp · s^{-1} wurden nahezu die gleichen Verminderungen des Atemzugvolumens erhalten.

Während der Reizung folgte einem anfänglich erniedrigten, ein über den Wert vor der Reizung gesteigertes Atemzugvolumen. In der Abb. 5 wird deutlich, daß es mit steigenden Reizfrequenzen zu einem verminderten Anstieg in der Atemtiefe kommt. Zum Beispiel: Während der Reizung mit 2.5 Imp · s^{-1} ist das Volumen der letzten Atemzüge ungefähr um 100 % (34 ml) gestiegen gegenüber dem Volumen vor der Reizung. Bei 10 Imp · s^{-1} beträgt der Zuwachs 58 % (+ 11 ml) gegenüber dem Kontrollwert: Dieses ist etwa 42 % weniger als bei Reizung mit 2.5 Imp · s^{-1} ermittelt wurde. Bei 40 Imp · s^{-1} jedoch betrug der Zuwachs im Atemzugvolumen nur 41 % (+ 7 ml).

In dem Experiment der Abb. 5 kam es während der Reizung mit 2.5 Imp · s^{-1} zu einer anfänglichen Erniedrigung der Atemfrequenz. Etwa 11 % (- 2 min^{-1}) betrug die Frequenzabnahme gegenüber dem Wert vor der Reizung (18 min^{-1}). Reizungen mit Frequenzen von 5 Imp · s^{-1} bis 40 Imp · s^{-1} führen zur Erhöhung der Atemfrequenz während der gesamten Reizperiode. So ergab die Reizung mit 10 Imp · s^{-1} eine Steigerung der Atemfrequenz um 11.4 % auf 20 min^{-1}, während 40 Imp · s^{-1} eine Frequenzsteigerung um 24 % auf 22.5 min^{-1} gegenüber dem Kontrollwert bewirkten.

Während der Reizung kam es anfangs zu einer Erniedrigung des Atemminutenvolumens; bei Reizung mit 10 Imp · s^{-1} betrug der anfängliche Abfall etwa 41 % (166 ml · min^{-1}) gegenüber dem

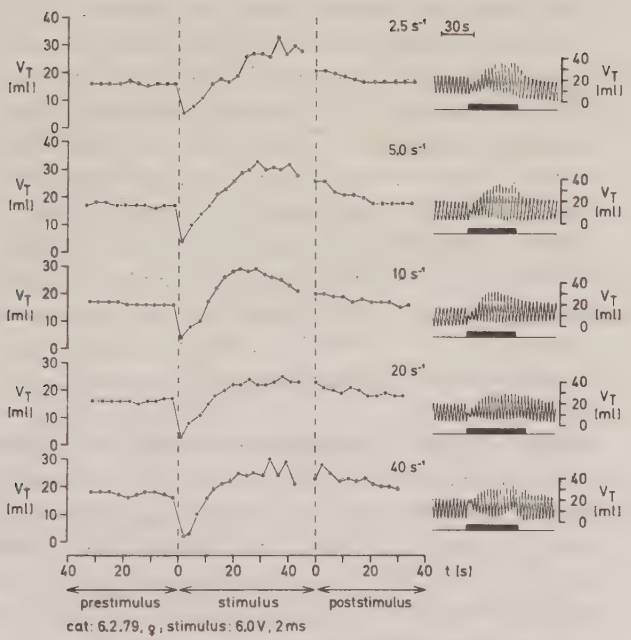


Abb. 5: Registrierung des Atemvolumens (V_T) mit Hilfe eines Spirometers während der elektrischen Reizung des Plexus mesentericus. Die Reizfrequenz wurde stufenförmig erhöht. Die Reizspannung betrug 6 Volt. Jeder Reizpuls war 2 ms lang. Auf der linken Seite wurde das Atemvolumen bei jedem Atemzug ausgewertet. In diesem Experiment wurde eine Reizfrequenz von 40 Imp · s^{-1} gewählt. Dabei wurden heftige somatische Reaktionen wie Muskelkontraktionen des Abdomens und der Hinterpfoten beobachtet. Bei allen Reizfrequenzen folgte einer anfänglichen Erniedrigung eine Erhöhung des Atemvolumens.

Wert vor der Reizung (281 ml · min^{-1}). Ähnlich verhielt sich die Minutenventilation bei Reizung mit 40 Imp · s^{-1}: Sie fiel von 309 ml · min^{-1} auf 202 ml · min^{-1} (um 35 %). Im Laufe der Reizung stieg sie wieder an. Mit steigender Frequenz kam es zu einer deutlichen Verringerung des Anstiegs: So betrug zum Beispiel die Steigerung ungefähr 112 % (von 299 auf 635 ml · min^{-1}) bei 2.5 Imp · s^{-1}, während sie bei 10 Imp · s^{-1} nur um 97 % (556 ml · min^{-1}) gegenüber dem Wert vor der Reizung (281.6 ml · min^{-1} vergrößert war. Bei 40 Imp · s^{-1} war das Atemminutenvolumen dann nur noch um 66 % (514 ml · min^{-1}) gegenüber dem Wert vor der Reizung erhöht (309.4 ml · min^{-1}). Nach Beendigung der Reizung kehrten die Atemgrößen langsam zu ihren Kontrollwerten zurück.

Eine quantitative Auswertung wurde an 9 Katzen vorgenommen. Das Atemvolumen verhielt sich unterschiedlich in den einzelnen Experimenten. So erhielt man bei den Reizexperimenten mit 2.5 Imp · s^{-1} Werte des Atemvolumens zwischen 11.9 und 26.8 ml ($\bar{x}$ = 20.8 $\pm$ 1.5 ml, n = 8). Um den Verlauf des Anstiegs des Atemzuvolumens während der Reizung zu verfolgen, wurden die Verhältnisse der Volumina (Test/Kontrolle) von jeweils 10 Atemzügen während und vor der Reizung gebildet. Die Ergebnisse dieser Auswertung sind in der Abb. 6 dargestellt.

Initiale inhibitorische Phase: Allgemein läßt sich feststellen: Das Volumen des ersten Atemzuges in der Reizphase ist erniedrigt gegenüber der Größe der Kontrollatemzüge. Bei allen Experimenten wurden die Volumina des ersten und zweiten Atemzuges gemittelt und mit den Werten vor der Reizung verglichen. Im Frequenzbereich von 5 bis 40 Imp · s^{-1} waren die Volumina der zwei ersten Atemzüge nach Beginn der Reizung signifikant niedriger als vor der Reizung (s. Tab. 2).

Innerhalb der inhibitorischen Phase steigt die Atemfrequenz bei Verwendung von Reizen zwischen 2.5 Imp · s^{-1} und 40 Imp · s^{-1} an.

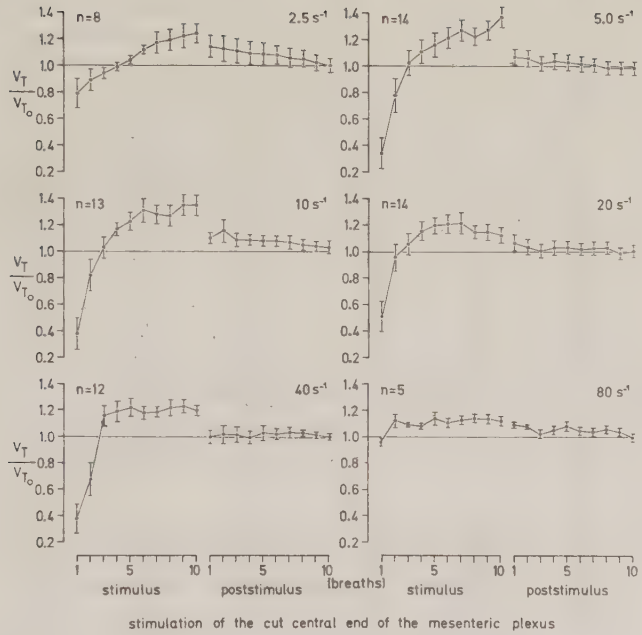


Abb. 6: Auswertung der Änderungen des Atemvolumens bei elektrischer Reizung des durchtrennten zentralen Endes des Plexus mesentericus. Die Reizfrequenz wurde stufenförmig erhöht. Die Daten sind Mittelwerte ($\bar{x}$) mit den dazugehörigen mittleren Fehlern des Mittelwertes ($\pm$ sm) des Amplitudenverhältnisses ($\frac{V_T \text{ Test}}{V_{To} \text{ Kontrolle}}$) des Atemvolumens. Bei Erhöhung der Reizfrequenz kommt es nach einer anfänglichen Erniedrigung zu einer raschen Rückkehr des Atemvolumens auf seinen Kontrollwert. Bei 80 Imp · s^{-1} kommt es jedoch zu keiner anfänglichen Erniedrigung des Atemvolumens. n = Anzahl der Beobachtungen an 9 Katzen.

Stimulus frequency		Prestimulation			Stimulation						Post-stimulation		
					inhibit.			excitat..					
		V_T (ml)	f (min^{-1})	$\dot{V}_E$ ($ml \cdot min^{-1}$)	V_T (ml)	f (min^{-1})	$\dot{V}_E$ ($ml \cdot min^{-1}$)	V_T (ml)	f (min^{-1})	$\dot{V}_E$ ($ml \cdot min^{-1}$)	V_T (ml)	f (min^{-1})	$\dot{V}_E$ ($ml \cdot min^{-1}$)
2.5 imp·s^{-1} (n = 8)	$\bar{x}$	20.8	16.1	330.5	19.0	18.7	351.6	24.0	19.1	461.8	22.2	16.6	367.2
	±sm	1.5	0.7	18.5	2.4	0.8	44.6	1.8	0.8	44.2	1.8	1.0	35.3
	P				0.21	0.0027	0.58	0.022	0.02	0.005	0.1	0.2	0.15
5 imp·s^{-1} (n = 14)	$\bar{x}$	21.8	18.4	399.8	17.3	21.6	361.4	26.9	22.1	606.6	22.6	18.1	390.9
	±sm	1.2	0.94	29.3	2.6	1.4	57.2	1.9	1.4	63.0	1.5	0.9	26.3
	P				0.03	0.00056	0.38	0.004	0.00052	0.00056	0.99	0.38	0.7
10 imp·s^{-1} (n = 13)	$\bar{x}$	22.6	17.9	397.7	17.9	21.5	369.2	28.9	22.0	635.3	24.1	17.9	428.10
	±sm	1.2	0.8	20.2	2.6	1.0	52.8	1.6	1.0	46.8	1.4	0.8	26.0
	P				0.03	<0.0002	0.58	0.0004	<0.0002	< 00002	0.56	0.84	0.2
20 imp·s^{-1} (n = 14)	$\bar{x}$	20.5	17.5	350.7	17.6	19.0	324.4	24.4	18.6	477.9	20.7	17.4	358.1
	±sm	1.3	1.0	23.3	2.5	1.0	40.7	1.8	0.7	46.2	1.2	1.1	26.2
	P				0.02	0.04	0.05	0.001	0.02	0.00027	0.48	0.8	0.6
40 imp·s^{-1} (n = 12)	$\bar{x}$	23.9	18.7	445.4	17.5	22.8	380.1	29.1	24.2	702.5	24.5	18.5	447.6
	±sm	1.2	1.0	32.1	2.0	1.7	40.5	0.9	1.9	55.5	1.6	0.8	30.9
	P				0.0027	0.0025	0.15	0.58	0.0010	<0.0002	0.48	0.48	0.92
80 imp·s^{-1} (n = 5)	$\bar{x}$	26.2	14.5	377.7	27.4	16.5	451.7	30.2	16.9	512.0	27.6	15.4	422.2
	±sm	1.0	1.2	29.0	1.2	0.1	25.0	1.6	0.6	41.4	1.5	0.9	29.6
	P				0.016	0.016	0.016	0.016	0.016	0.016	0.016	0.016	0.016

Tabelle II: Zusammenstellung der Atmungsparameter bei kontinuierlicher elektrischer Reizung des Plexus mesentericus mit Reizfrequenzen von 2.5 bis 80 Imp.s^{-1}. Reizspannungen liegen zwischen 4 und 6 V, die Impulsdauer beträgt 2 ms.
Prestimulation = vor der Reizung, Stimulation = während der Reizung, Post-stimulation = nach der Reizung, V_T = Atemzugvolumen, $\dot{V}_E$ = Atemminutenvolumen, f = Atmungsfrequenz. inhibit. = initiale inhibitorische Phase, Excitat. = excitatorische Phase. Die unterstrichenen P=Werte bedeuten statistisch signifikante Werte, verglichen mit den Werten vor der Reizung.

Excitatorische Phase: Nach anfänglicher Erniedrigung stieg das Atemzugvolumen allmählich bis über den Kontrollwert hinaus an. Ein solcher Anstieg wurde bei allen Reizfrequenzen zwischen 2.5 und 80 Imp · s^{-1} beobachtet. Aus der Abb. 6 wird deutlich, daß es mit steigender Reizfrequenz nach anfänglicher Erniedrigung zu einer schnellen Rückkehr des Atemvolumens kommt. So erreichte beispielsweise das Atemzugvolumen bei 2.5 Imp · s^{-1} seinen Kontrollwert erst nach 4 Atemzügen, bei 20 Imp · s^{-1} jedoch bereits nach 3 Atemzügen. Nach Beginn der 80 Imp · s^{-1} Reizung lag schon der zweite Atemzug über dem Kontrollwert.

Statistische Untersuchung der letzten fünf Atemzüge während der Reizung und ein Vergleich mit dem Kontrollwert ergibt einen statistisch signifikanten Anstieg des Atemvolumens bei allen verwendeten Reizfrequenzen (s. Tab. 2; excitatorische Phase).

Während der excitatorischen Phase stieg die Atemfrequenz an. Es ergab sich ein statistisch signifikanter Anstieg der Reizfrequenz im Bereich von 2.5 Imp · s^{-1} bis 80 Imp · s^{-1} (Tab. 2). Die Minutenventilation zeigte die gleichen statistisch signifikanten Änderungen wie das Atemzugvolumen und die Atemfrequenz (Tab. 2).

Angesichts des beobachteten Zusammenhangs zwischen den Änderungen der Atmungsparameter und der Reizfrequenz wurden die Verhältnisse (Test/Kontrolle) der Atemzugvolumina, der Atemfrequenzen und der Atemminutenvolumina gebildet und gegen die Reizfrequenz aufgetragen. In der Abb. 7 sind diese Resultate dargestellt.

Eine anfängliche Erniedrigung des Atemvolumens wurde bei Reizung mit Frequenzen ab 5 Imp · s^{-1} beobachtet. Fast im gesamten Frequenzbereich bis zu 40 Imp · s^{-1} war die Abnahme etwa gleich. Bei Reizung mit einer Frequenz von 80 Imp · s^{-1} kam es jedoch zu keiner Erniedrigung. Ganz ähnlich nahm das

Atemminutenvolumen bei Reizen ab 5 Imp · s^{-1} ab. Die Größe der Abnahme blieb bis zu 40 Imp · s^{-1} konstant. Reizung mit 80 Imp · s^{-1} führte zu keiner Abnahme in der Ventilation. Wie in Abb. 7 dargestellt, ergab sich kein eindeutiger Zusammenhang der Atemfrequenz und der Reizfrequenz.

Wenn man die Reizfrequenz erhöht, kommt es in der späteren Phase des Reizes zu einem Anstieg des Atemzugvolumens.

Excitatorische Phase: Ebenso erhöhte sich die Atemfrequenz bei Reizungen ab 5 Imp · s^{-1} und blieb bei Reizfrequenzen zwischen 10 und 40 Imp · s^{-1} konstant (Plateau). Ähnlich verhält sich das Atemminutenvolumen. Bei Reizung mit 5 Imp · s^{-1} steigt es von 10 Imp · s^{-1} bis 40 Imp · s^{-1} an und bleibt dann konstant. Nach Abb. 7 mag es den Anschein haben, daß die Ventilation bei Reizung mit 20 Imp · s^{-1} etwas abnimmt, die Statistik ergibt jedoch, daß die Atmungssteigerung bei 20 Imp · s^{-1} von der bei 10 Imp · s^{-1} nicht signifikant verschieden ist ($p = 0.54$, $n = 13$). Bei 80 Imp · s^{-1} ist das Atemminutenvolumen signifikant niedriger als bei 40 Imp · s^{-1} ($p = 0.005$, $n = 5$).

Zu den verschiedenen Experimenten kann zusammenfassend gesagt werden: Elektrische Reizung des Plexus mesentericus zwischen 4 und 6 Volt in einem Frequenzbereich zwischen 2.5 Imp · s^{-1} und 80 Imp · s^{-1} führt in der Anfangsphase der Reizung zu einer Erniedrigung des Atemzugvolumens, dem dann ein Anstieg folgt. Signifikant erniedrigt war das Atemzugvolumen im Frequenzbereich von 5 Imp · s^{-1} bis 40 Imp · s^{-1}.

Im weiteren Verlauf der Reizung kam es zu einem erhöhten Volumen und zu einem Anstieg sowohl der Atemfrequenz als auch das Minutenvolumens. Die maximale Änderung aller respiratorischen Größen sah man im Frequenzbereich von 10 Imp · s^{-1} bis 40 Imp · s^{-1}. Nach Beendigung des Reizes kehrten alle auf ihre Werte vor der Reizung zurück.

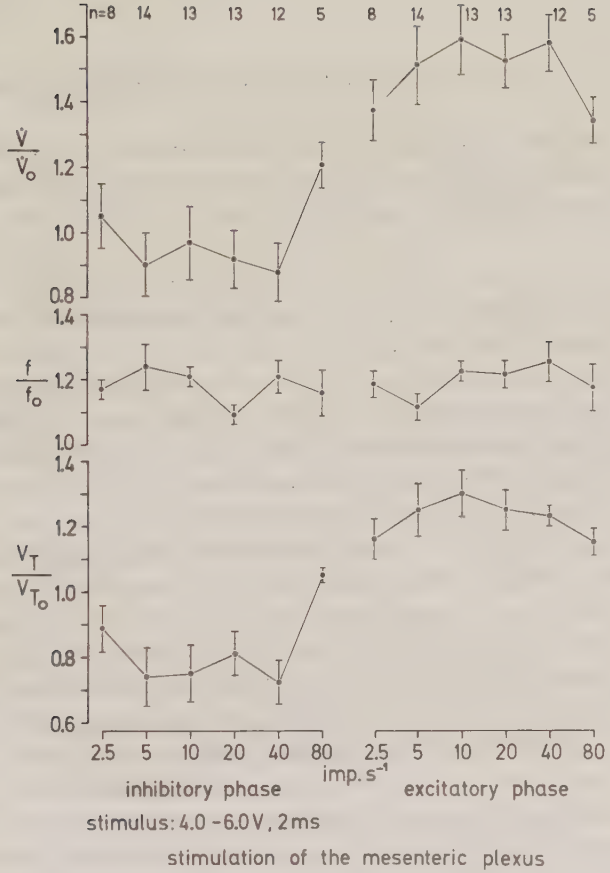


Abb. 7: Der Zusammenhang zwischen Reizfrequenz und respiratorischen Parametern während kontinuierlicher elektrischer Reizung des Plexus mesentericus. Es wurde eine Reizspannung zwischen 4 und 6 Volt sowie eine Impulsdauer von 2 ms gewählt. Die dargestellten Werte sind Mittelwerte mit mittleren Fehlern des Mittelwertes (± sm) der Verhältnisse der Atemminutenvolumina ($\frac{\dot{V}}{\dot{V}_o}$), der Atemfrequenzen ($\frac{f}{f_o}$) und der Atemvolumine ($\frac{V_T}{V_{T_o}}$). Die Bezugswerte sind die jeweiligen Kontrollwerte. Maximale Änderungen der respiratorischen Parameter wurden bei Reizfrequenzen zwischen 10 und 40 Imp · s^{-1} beobachtet.

3.1.3 Kreislaufantworten auf verschiedene Reizspannungen

Bei diesem Experiment betrug die Frequenz des elektrischen Reizimpulses 10 s^{-1} und die Dauer eines Einzelimpulses 2.0 ms. Die Reizspannung wurde zwischen 1 und 6 Volt variiert.

Abb. 8 gibt ein Beispiel dieser Versuchsgruppe. Der systolische und der diastolische Druck wurden in Abständen von jeweils 5 s bestimmt. Eine kontinuierliche Reizung des Plexus mesentericus mit einer Reizspannung von 1 Volt hatte keine Änderung des arteriellen Druckes zur Folge. Ein Anstieg des Blutdruckes wurde von einer Reizstärke von 2 Volt an beobachtet. Der systolische Druck stieg bei dieser Reizspannung von 23.0 kPa auf maximal 24.8 kPa (7.8 %), der diastolische Druck von 16.8 kPa auf 19.0 kPa (13.0 %). Eine Erhöhung der Reizspannung auf 4 Volt erzeugte einen vergrößerten Anstieg des arteriellen Druckes. Der systolische Wert stieg um 14.3 % (24.8 kPa) gegenüber dem Kontrollwert (21.7 kPa). Der diastolische Wert stieg auf maximal 20.5 kPa, d.h. um 10.8 % gegenüber dem Kontrollwert (18.5 kPa). Bei einem weiteren Anstieg der Reizspannung blieb (von 4 Volt an) die Größe der Blutdrucksteigerung etwa gleich, so steigt z.B. der systolische Druck bei einer Reizspannung von 6 Volt (das ist die höchste Reizspannung, die im Versuch von Abb. 8 angewendet wurde) um 14.7 % auf 24.9 kPa, der diastolische Druck stieg von 18.5 auf 20.4 kPa (+ 14.5 %).

Die quantitative Analyse dieser Gruppe von Versuchen erfolgte mit Daten, die an 8 Katzen ermittelt wurden. Der Blutdruck dieser Tiere zeigte eine individuelle Schwankung. So lag z.B. bei den Versuchen mit 6 Volt Reizspannung der systolische Druck vor Reizbeginn zwischen 21.7 und 24.9 kPa ($\bar{x}$ = 23.1 $\pm$ 0.3 kPa, n = 11). Der diastolische Druck lag zwischen 15.9 und 19.2 kPa ($\bar{x}$ = 17.6, $\pm$ 0.3 kPa, n = 11).

Zur Untersuchung des Antwortverhaltens des Blutdrucks wurde das Verhältnis der Werte bei Reizung zu den Werten vor der Reizung

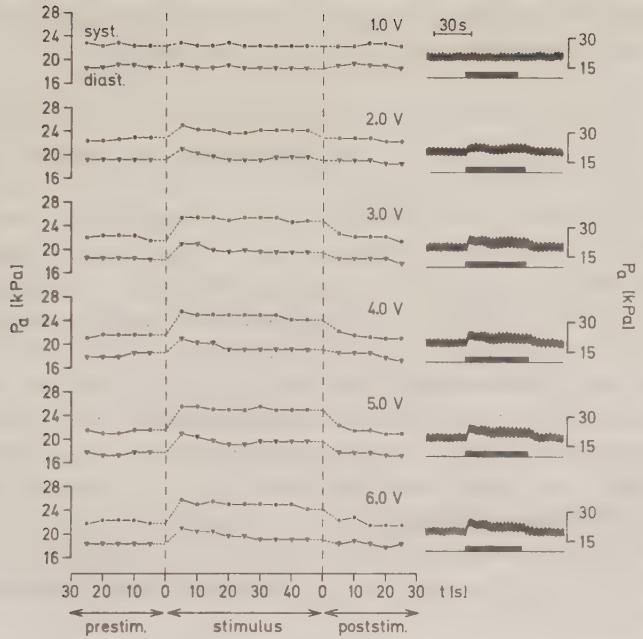


Abb. 8: Originalregistrierung: Der Verlauf des arteriellen Blutdruckes bei elektrischer Reizung des Plexus mesentericus mit ansteigender Reizspannung. Die Reizfrequenz war 10 Imp · s^{-1} und die Impulsdauer betrug 2 ms. Auf der linken Seite ist die Auswertung der systolischen und diastolischen Druckwerte dargestellt. Ab 2 Volt kommt es zu einem Anstieg der Druckwerte.

ermittelt und zwar jeweils im Abstand von 5 sec für den systolischen und den diastolischen Wert. Die Zusammenfassung dieser Ergebnisse ist in Abb. 9 dargestellt.

Insgesamt kann man sagen, daß der Anstieg des arteriellen Drucks mit zunehmender Reizspannung größer wurde.

Der Blutdruck erreichte etwa 5 - 7 s nach Beginn der elektrischen Reizung sein Maximum. Danach wurde eine leichte Adaptation beobachtet. So führte z.B. eine Reizung mit 4 Volt innerhalb einer Zeit von 10 s zu einem maximalen Anstieg des arteriellen Drucks. Der systolische Druck stieg von 21.6 $\pm$ auf 26.6 $\pm$ 0.4 kPa, der diastolische Druck von 17.7 $\pm$ 0.4 kPa auf 20.7 $\pm$ 0.7 kPa (+ 21.8 %). Nach diesem Maximalanstieg trat 15 s nach Reizbeginn eine Adaptation des systolischen und des diastolischen Druckes ein. Nach einer Reizdauer von 25 s betrug der Anstieg des systolischen Druckes (19.9 %) auf 25.9 $\pm$ 0.6 kPa und der des diastolischen Druckes (17.0 %) auf 20 $\pm$ 0.5 kPa. Diese Adaptation wurde auch bei anderen Reizstärken beobachtet (Abb. 9).

Um die Daten statistisch vergleichen zu können, wurden die arteriellen Blutdruckwerte während der Kontrollphase und während der Reizung über eine Dauer von 25 s gemittelt. Diese Mittelwerte des systolischen und diastolischen Druckes während der Reizung wurden mit den Kontrollwerten verglichen. Der Druckanstieg bei einer Reizspannung von 1 Volt war nicht signifikant ($P = 0.2$ für den systolischen Wert, $P = 0.15$ für den diastolischen Wert, $n = 6$, Tab. 3).

Bei Reizstärken zwischen 2 und 6 Volt war der Anstieg des systolischen und des diastolischen Druckes gegenüber dem Kontrollwert signifikant (Tab. 3). Nach Reizende kehrte der arterielle Druck bei allen Reizspannungen außer bei 6 Volt innerhalb von 20 s zum Ausgangswert zurück.

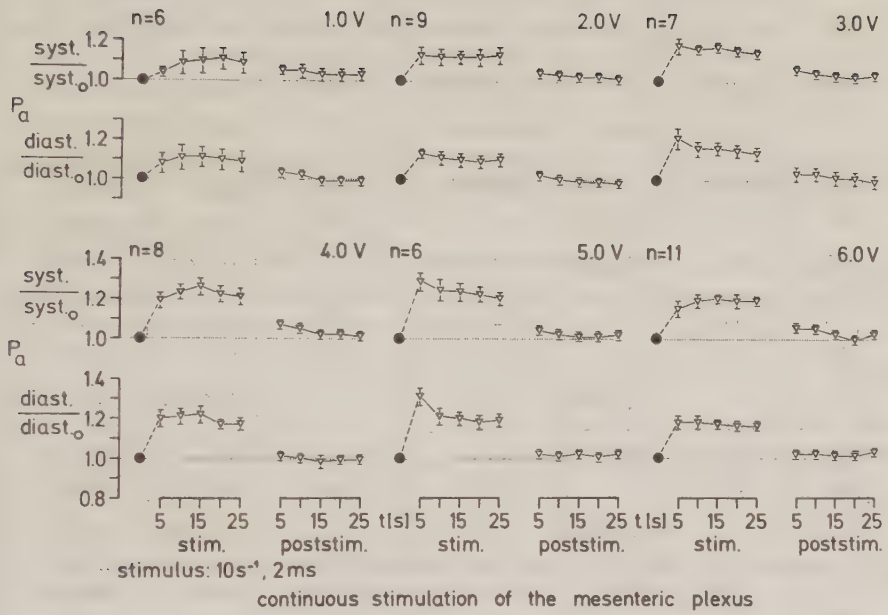


Abb. 9: Auswertung der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte bei kontinuierlicher elektrischer Reizung des Plexus mesentericus mit ansteigender Reizspannung.
Reizfrequenz: 10 Imp · s^{-1}. Pulsdauer: 2 ms. Die dargestellten Werte sind Mittelwerte ($\bar{x}$) mit ihren mittleren Fehlern des Mittelwertes ($\pm$ sm) der Verhältnisse der systolischen ($\frac{syst}{syst_o}$) und diastolischen ($\frac{diast}{diast_o}$) Druckwerte. Die Bezugswerte sind die Kontrollwerte vor der Reizung.
n = Anzahl der Beobachtungen an 8 Katzen.

Stim. Volts		Systolic P_a kPa			Diastolic P_a kPa		
		Pre Stim.	Stim.	Post Stim.	Pre Stim.	Stim.	Post Stim.
1.0 V	$\bar{x}$	22.5	24.5	23.3	17.3	19.1	17.3
	sm	± 1.0	2.1	1.6	0.7	1.2	0.7
n = 6	P		0.2	0.3		0.15	
2.0 V	$\bar{x}$	21.0	23.5	21.4	17.2	18.9	17.0
	sm	0.6	0.9	0.5	0.7	0.6	0.6
n = 9	P		0.02	0.38		0.005	0.38
3.0 V	$\bar{x}$	21.2	24.6	22.2	17.3	19.6	17.7
	sm	0.8	0.9	0.9	0.8	0.6	0.7
n = 9	P		0.001	0.2		0.0002	0.85
4.0 V	$\bar{x}$	21.6	26.1	22.3	17.1	20.3	16.8
	sm	0.4	0.7	0.4	0.5	0.7	0.7
n = 8	P		0.0007	0.1		0.002	0.5
5.0 V	$\bar{x}$	21.6	26.9	22.1	17.7	21.4	18.0
	sm	0.5	1.2	0.4	0.4	0.9	0.5
n = 6	P		0.003	0.04		0.01	0.2
6.0 V	$\bar{x}$	23.1	26.6	23.7	17.6	20.8	18.0
	sm	0.3	0.6	0.4	0.3	0.6	0.2
n=11	P		< 0.0002	0.05		0.001	0.03

Tabelle 3: Zusammenstellung der systolischen und diastolischen Blutdruckantworten bei kontinuierlicher elektrischer Reizung des Plexus mesentericus mit Reizspannungen von 1 bis 6 V. Pre Stim. = vor der Reizung; Stim. = während der Reizung; Post Stim. = nach der Reizung. Die unterstrichenen P-Werte bedeuten statistisch signifikante Werte.

Um den Zusammenhang zwischen Reizstärke und Blutdruckanstieg zu finden, wurden die Verhältnisse der Blutdruckwerte vor und während Reizung sowohl für den systolischen als auch für den diastolischen Druck ermittelt und gegen die Reizstärke aufgetragen (Abb. 10). Es ergab sich ein schrittweiser Anstieg des systolischen und des diastolischen Druckes, beginnend bei einer Reizstärke von 2 Volt. Bei einer Reizstärke von 4 Volt ergab sich meist ein Plateau (sowohl für den diastolischen wie systolischen Wert). Abb. 10 zeigt, daß bei einer Reizstärke von 6 Volt die Zunahme des arteriellen Druckes wieder abnimmt. Jedoch ist diese Veränderung im Vergleich zu den Blutdruckantworten bei 4 Volt und 5 Volt statistisch nicht signifikant ($P = 0.07$ für den systolischen Druck, $P = 0.15$ für den diastolischen Druck).

Die Ergebnisse dieser Gruppe von Versuchen lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Während der kontinuierlichen elektrischen Reizung des Plexus mesentericus stieg der arterielle Druck an. Der Anstieg begann bei einer Reizspannung von 2 Volt. Der maximale Anstieg ergab sich zwischen 4 und 6 Volt.

Nach Beginn der Reizung erreichten der systolische und der diastolische Druck innerhalb von 5 - 10 s das Maximum. Nach dem maximalen Anstieg nahm der Druck ein wenig ab, blieb aber erhöht gegenüber dem Wert vor Beginn der Reizung. Nach Beendigung des Reizes kehrte der Druck innerhalb einer Zeit von 20 s zum Ausgangswert zurück.

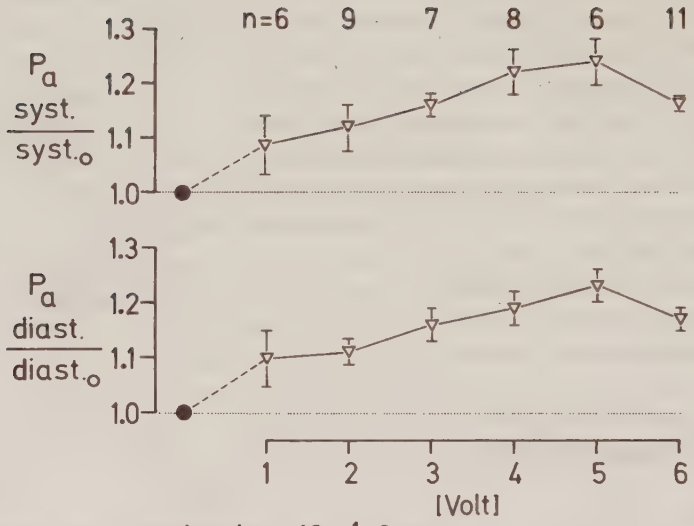


Abb. 10: Die Beziehung zwischen Reizstärke und dem Anstieg der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte bei kontinuierlicher elektrischer Reizung des Plexus mesentericus. Die dargestellten Werte sind Mittelwerte ($\bar{x}$) mit den mittleren Fehlern des Mittelwertes ($\pm$ sm), der Verhältnisse der systolischen ($\frac{syst}{syst_o}$) und der diastolischen ($\frac{diast}{diast_o}$) Blutdruckwerte. Die Bezugswerte sind die Kontrollwerte vor Reizung. Bei Reizspannungen zwischen 4 und 6 Volt wurden die größten Blutdruckantworten beobachtet.

3.1.4 Kreislaufantworten auf verschiedene Reizfrequenzen

Bei diesen Experimenten wurden Reizspannungen zwischen 4 und 6 Volt und eine Impulsdauer von 2 ms gewählt. Die Reizfrequenz wurde im Bereich von 2.5 Imp · s^{-1} bis 80 Imp · s^{-1} verändert, um eine optimale Reizfrequenz zu finden.

Ein Beispiel für diese Gruppe von Experimenten ist in Abb. 11 dargestellt. Dabei betrug die Reizspannung 6 Volt bei einer Impulsdauer von 2 ms. Die Reizfrequenz wurde zwischen 2.5 Imp · s^{-1} und 40 Imp · s^{-1} verändert. Die systolischen und diastolischen Blutdrucke wurden alle 5 s ermittelt.

Bei allen verwendeten Reizfrequenzen ergab sich ein Anstieg des arteriellen Druckes. Eine Reizung mit 2.5 Imp · s^{-1} führte innerhalb von 15 s nach ihrem Beginn zum maximalen systolischen und diastolischen Druckanstieg. Der systolische Druck stieg von 21.7 auf 26.2 kPa (+ 21 %) und der diastolische Druck von 17.4 auf 21.1 kPa (+ 21.3 %). Wenn man die Reizfrequenz auf 10 Imp · s^{-} erhöhte, kam es zu einem schnelleren Anstieg sowohl des systolischen als auch des diastolischen Druckes.

Der maximale Anstieg des arteriellen Druckes bei dieser Frequenz wurde innerhalb der ersten 5 s nach Reizbeginn beobachtet. Der systolische Druck stieg von 21.7 auf 26.1 kPa, um 21 %. Der diastolische Druck stieg von 18.5 kPa auf einen maximalen Wert von 21.7 kPa (+ 17 %). Ebenso wurde mit einer Reizfrequenz von 40 Imp · s^{-1} ein maximaler Anstieg im arteriellen Blutdruck innerhalb der ersten 5 s nach Beginn der Reizung erreicht. Die Beträge, um die der systolische und diastolische Druck erhöht waren, waren gleich denen der Experimente mit einer Reizfrequenz von 10 Imp · s^{-1}.

Der arterielle Blutdruck fiel nach Durchlaufen des Maximums wieder ab, blieb jedoch gegenüber dem Kontrollwert angehoben. So ergab eine kontinuierliche Reizung mit einer Reizfrequenz von 10 Imp · s^{-1} nach 40 s einen Anstieg des systolischen Druckes um 14 % auf 24.3 kPa, das sind 7 % weniger als der maximale An-

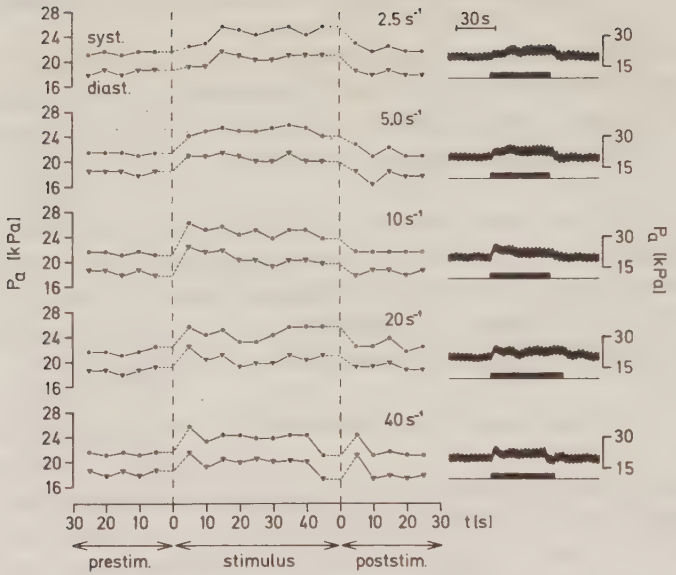


Abb. 11: Originalregistrierung des arteriellen Blutdruckes während elektrischer Reizung des Plexus mesentericus. Die Reizfrequenz wurde stufenweise erhöht. Die Spannung betrug 6 Volt, die Impulsdauer 2 ms. Auf der linken Seite sind die aus der Originalregistrierung ausgewerteten systolischen und diastolischen Blutdruckwerte dargestellt.

stieg (auf 26.1 kPa). Zu diesem Zeitpunkt war der Anstieg des diastolischen Blutdruckes (20.0 kPa) um ungefähr 6 % geringer als der maximale Anstieg, der 21.2 kPa (17 %) betrug. Ein ähnlicher Abfall nach initialem Anstieg des arteriellen Druckes wurde auch bei anderen Reizfrequenzen beobachtet.

In dieser Gruppe von Experimenten wurde eine quantitative Analyse der Resultate aus Untersuchungen an 8 Katzen vorgenommen. Es gab eine individuelle Streuung der Blutdruckwerte in der Phase vor der Reizung.

Um den Verlauf und den Betrag des Blutdruckanstiegs normieren zu können, wurde für den systolischen und den diastolischen Druck nach jeweils 5 s das Verhältnis der Werte vor und während der Reizperiode (Test/Kontrolle) gebildet. Aus der Abb. 12 ersieht man, daß eine elektrische Reizung des Plexus mesentericus mit 2.5 Imp $\cdot$ s^{-1} zu einem maximalen Anstieg des arteriellen Druckes innerhalb der ersten 10 s nach Reizbeginn führt. Man erhält für den systolischen Druck einen maximalen Anstieg von 20.4 $\pm$ 1.1 auf 24.6 $\pm$ 1.2 kPa (+ 4.3 kPa) und für den diastolischen Druck einen Anstieg von 16.0 $\pm$ 0.8 auf 19.2 $\pm$ 1.0 kPa (+ 3.2 kPa). Die Erhöhung des arteriellen Blutdruckes hielt während der ganzen Reizperiode an.

Ab einer Reizfrequenz von 10 Imp $\cdot$ s^{-1} erreichte der Druckwert sein Maximum innerhalb der ersten 5 s nach Reizbeginn (Abb. 12).

Nach dem initialen maximalen Anstieg kam es zu einem leichten Abfall des Druckwertes, obwohl die elektrische Reizung fort gesetzt wurde (Abb. 12). So wurden zum Beispiel bei der Verwendung einer Reizfrequenz von 20 Imp $\cdot$ s^{-1} die maximalen systolischen und diastolischen Druckwerte innerhalb der ersten 5 s nach Reizbeginn erhalten (systolischer Wert: von 20.2 $\pm$ 0.9 auf 25.4 $\pm$ 0.7 kPa; diastolischer Wert: von 15.2 $\pm$ 0.7 auf 19.4 $\pm$ 0.5 kPa). Nach 20 s war der systolische Druck noch auf 24.1 $\pm$ 0.6 kPa erhöht, d.h. ungefähr 5 % weniger als der maximale Druckwert.

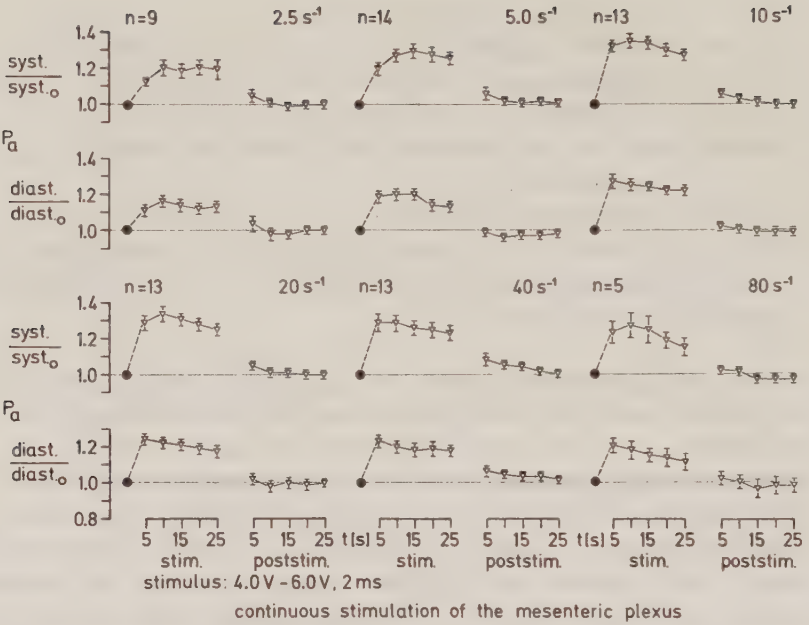


Abb. 12: Relative Änderung der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte bei 25 s kontinuierlicher elektrischer Reizung des Plexus mesentericus mit verschiedener Reizfrequenz. Die Spannung variierte zwischen 4 und 6 Volt, die Impulsdauer betrug 2 ms. Dargestellt sind Mittelwerte ($\bar{x}$) mit ihren mittleren Fehlern ($\pm$ sm) der Verhältnisse für die systolischen ($\frac{\text{syst}}{\text{syst}_o}$) und die diastolischen ($\frac{\text{diast}}{\text{diast}_o}$) Blutdruckwerte. Bezugswerte sind die Kontrollwerte vor der Reizung. Mit steigender Reizfrequenz kommt es zu einem schnellen Blutdruckanstieg. Ab 10 Imp · s^{-1} beobachtet man eine geringe Adaptation der Blutdruckantwort.

Auch der diastolische Druck war um ungefähr 3 % (19.2 $\pm$ 0.5 kPa) niedriger als der Maximalwert. Ein ähnliches Verhalten der Druckwerte wurde bei Verwendung von elektrischen Reizen mit anderen Frequenzen beobachtet. Andererseits wurde ein solcher Adaptationsvorgang des arteriellen Blutdruckes bei Benutzung der Reizfrequenzen 2.5 und 5.0 Imp $\cdot$ s^{-1} nicht beobachtet.

Aus Gründen der statistischen Vergleichbarkeit wurden die systolischen und diastolischen Druckwerte über eine Zeit von 25 s sowohl während der Reizung als auch nach der Reizung gemittelt. Die sich ergebenden Mittelwerte wurden mit den entsprechenden Werten vor der Reizung verglichen.

Bei allen Reizfrequenzen zwischen 2.5 und 80 Imp $\cdot$ s^{-1} waren die systolischen und diastolischen Druckwerte signifikant höher als vor der Reizung ($P = < 0.0002$; siehe Tab. 4).

Nach Beendigung des Reizes kehrte der arterielle Druck innerhalb von 10 bis 15 s allmählich auf seinen Wert vor der Reizung zurück.

Wegen des gefundenen Zusammenhangs zwischen arteriellem Blutdruckanstieg und Reizfrequenz wurden jeweils die Verhältnisse der systolischen sowie der diastolischen Drucke in der Periode der Reizung über 25 s gemittelt und gegen die Reizfrequenz aufgetragen. Mit erhöhter Reizfrequenz erfolgt ein Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdruckes. Bei 10 Imp $\cdot$ s^{-1} befinden sich die Maxima (Abb. 13). Es scheint, daß es bei einer Frequenz von 40 Imp $\cdot$ s^{-1} zu einem verminderten Anstieg des systolischen und diastolischen Druckes kommt, jedoch ergab ein Vergleich keinen statistisch signifikanten Unterschied in den Antworten auf die Reizfrequenzen von 10 Imp $\cdot$ s^{-1} und 40 Imp $\cdot$ s^{-1} (für den systolischen Druck $P = 0.54$ und für den diastolischen Druck $P = 0.13$, $n = 13$).

Stim. Freq. Imp · s^{-1}		Systolic P_a kPa			Diastolic P_a kPa		
		Pre Stim.	Stim.	Post Stim.	Pre Stim.	Stim.	Post Stim.
2.5	$\bar{x}$	20.8	25.0	21.0	16.4	19.3	16.6
Imp · s^{-1}	±sm	1.2	2.0	1.3	0.8	1.3	1.0
n = 9							
	P		0.0025	0.64		0.0010	0.58
5.0	$\bar{x}$	21.6	27.4	22.0	16.7	20.7	16.1
Imp · s^{-1}	±sm	0.8	1.4	0.8	0.7	1.0	0.7
n = 14							
	P		<0.0002	0.2		<0.0002	0.13
10	$\bar{x}$	21.3	28.6	22.2	16.3	21.5	16.2
Imp · s^{-1}	±sm	0.7	1.3	0.7	0.7	1.2	0.8
n = 13							
	P		<0.0002	0.2		<0.0002	0.76
20	$\bar{x}$	20.6	26.3	20.7	15.5	19.1	15.4
Imp · s^{-1}	±sm	1.0	1.4	0.8	0.7	0.8	0.7
n = 13							
	P		<0.0002	0.42		<0.0002	0.76
40	$\bar{x}$	19.9	25.7	20.9	15.2	18.7	15.7
Imp · s^{-1}	±sm	0.9	1.5	0.8	0.7	0.9	0.6
n = 14							
	P		<0.0002	0.08		<0.0002	0.3
80	$\bar{x}$	24.5	30.0	24.3	18.5	22.3	18.2
Imp · s^{-1}	±sm	2.6	1.7	0.5	0.4	0.9	0.6
n = 5							
	P		0.01	0.62		0.02	0.42

Tabelle 4: Zusammenstellung der systolischen und diastolischen Blutdruckantworten bei kontinuierlicher elektrischer Reizung des Plexus mesentericus mit Reizfrequenzen von 2.5 bis 80 Imp · s^{-1}. Pre Stim = vor der Reizung; Stim = während der Reizung; Post Stim = nach der Reizung. Die unterstrichenen P=Werte bedeuten statistisch signifikante Werte.

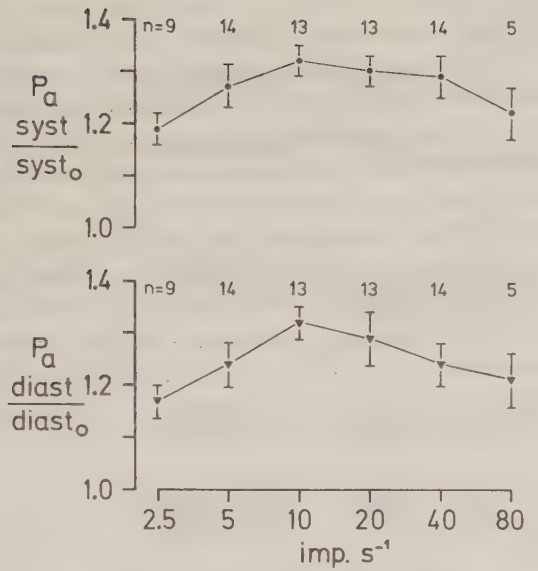


Abb. 13: Der Zusammenhang zwischen Blutdruck und Reizfrequenz.
Dargestellt sind Mittelwerte ($\bar{x}$) mit ihren mittleren Fehlern ($\pm$ sm) der Verhältnisse für die systolischen ($\frac{syst}{syst_o}$) und die diastolischen ($\frac{diast}{diast_o}$) Blutdruckwerte. Die Bezugswerte sind die Kontrollwerte vor der Reizung. Maximale Blutdruckantworten werden bei Reizfrequenzen zwischen 10 und 20 Imp $\cdot$ s^{-1} beobachtet.

Zusammenfassend läßt sich zu dieser Gruppe von Experimenten folgendes sagen: Bei fortlaufender elektrischer Reizung des Plexus mesentericus stieg mit zunehmender Reizfrequenz ab 10 Imp · s^{-1} der arterielle Blutdruck zunehmend steiler an. Dieser Anstieg erreichte sein Maximum innerhalb der ersten 5 s nach Beginn der Reizung. Nach Erreichen des Maximalwertes kam es zu einer Erniedrigung des arteriellen Druckes. Der maximale Anstieg des arteriellen Blutdrucks wurde im Frequenzbereich zwischen 10 und 40 Imp · s^{-1} bei Spannungen zwischen 4 und 6 Volt und bei einer Impulsdauer von 2 ms beobachtet. Nach Beendigung der elektrischen Reizung kehrte der Blutdruck innerhalb von 10 bis 15 s auf seinen Wert vor der Reizung zurück.

3.2 Wirkungen kontinuierlicher elektrischer Reizung des Plexus mesentericus auf die efferente Phrenicusaktivität und die Aktivität der inspiratorischen Intercostalmuskulatur

In dieser Versuchsserie wurden die efferente Phrenicusantwort und die Aktivität der inspiratorischen Intercostalmuskulatur zusammen mit der Veränderung des Atemzugvolumens während einer kontinuierlichen elektrischen Reizung des Plexus mesentericus registriert. Die Reizparameter waren: 4 - 6 V, 10 - 20 Imp · s^{-1} und 2 ms. Die Reizdauer betrug zwischen 30 und 60 s.

Abb. 14 zeigt als Beispiel ein Experiment mit kontinuierlicher elektrischer Reizung des Plexus mesentericus.

Unmittelbar nach Reizbeginn ergibt sich ein Atemstillstand in der Inspirationslage. Dieser inspiratorische Atemstillstand dauert etwa 15 s an. Während dieses Atemstillstandes zeigt sich eine erhöhte tonische Erregung der inspiratorischen Intercostal-

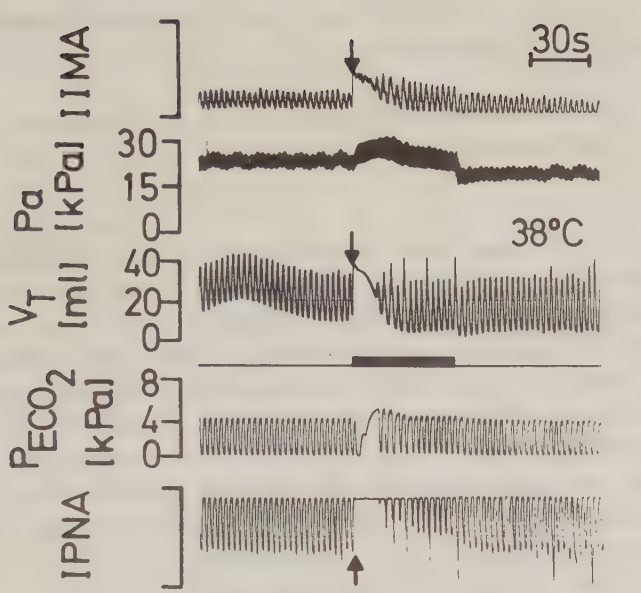


Abb. 14: Originalregistrierung eines Experiments, in dem der Plexus mesentericus kontinuierlich gereizt wurde. Es bedeuten: I IMA = Integrierte Aktivität der inspiratorischen Interkostalmuskulatur (nach oben ist die Inspiration aufgetragen); Pa (kPa) = arterieller Blutdruck; V_T (ml) = Atemvolumen; $P_E CO_2$ = exspiratorischer CO_2-Partialdruck; I PNA = Integrierte elektrische Aktivität des N. phrenicus (Zunahme der Aktivität nach unten). Zu Beginn der Reizung kommt es zu einem Atemstillstand in Inspirationsstellung. Gleichzeitig kommt es zu einer vollständigen Hemmung der Aktivität des N. phrenicus, weiter wird eine tonische Erregung der inspiratorischen Interkostalmuskulatur beobachtet.

muskulatur, gleichzeitig findet man eine vollständige Hemmung der efferenten Phrenicusaktivität.

Während der späteren Phase der Reizung kehrt das Atemzugvolumen nach dem anfänglichen Atemstillstand zum Ausgangswert zurück.

Obwohl die relative Amplitude (Test/Kontrolle) der integrierten Phrenicusaktivität um etwa 40 % kleiner war als der Ausgangswert, war die Amplitude des Atemzugvolumens nahezu unverändert gegenüber dem Ausgangswert vor der Reizung. In dieser Phase zeigte die inspiratorische Intercostalmuskulatur rhythmische Aktivität. Die Amplitude dieser rhythmischen integrierten inspiratorischen Muskelaktivität war 67 % höher als vor der Reizung. Nach Beendigung der Reizung kehrten die efferente Phrenicusaktivität und die Aktivität der inspiratorischen Intercostalmuskulatur zum Ausgangswert zurück.

In einigen Versuchen zeigte sich während der Reizung des Plexus mesentericus ein Anstieg der rhythmischen Aktivität der inspiratorischen Intercostalmuskulatur (ohne tonische Erregung).

Die quantitative Analyse der Ergebnisse dieser Gruppe von Versuchen wurde in folgender Weise vorgenommen:

Die Amplitude des Atemzugvolumens, der integrierten Phrenicusaktivität und der inspiratorischen Intercostalmuskulatur wurden für 10 Atemzüge vor der Reizung gemittelt und als Kontrollwert (1.0) genommen.

Während der Reizung und nach Reizende wurden die gleichen Größen für jeden Atemzug ebenfalls über einen Zeitraum von 10 Atemzügen gemittelt. Diese Werte wurden durch die Kontrollwerte geteilt. Die Durchschnittsergebnisse von 9 Katzen (n = 10) sind in Abb. 15 dargestellt. Aus dieser Abbildung kann man entnehmen, daß die inspiratorische Aktivität der Intercostalmuskulatur während der ersten 3 Atemzüge der Reizphase deutlich er-

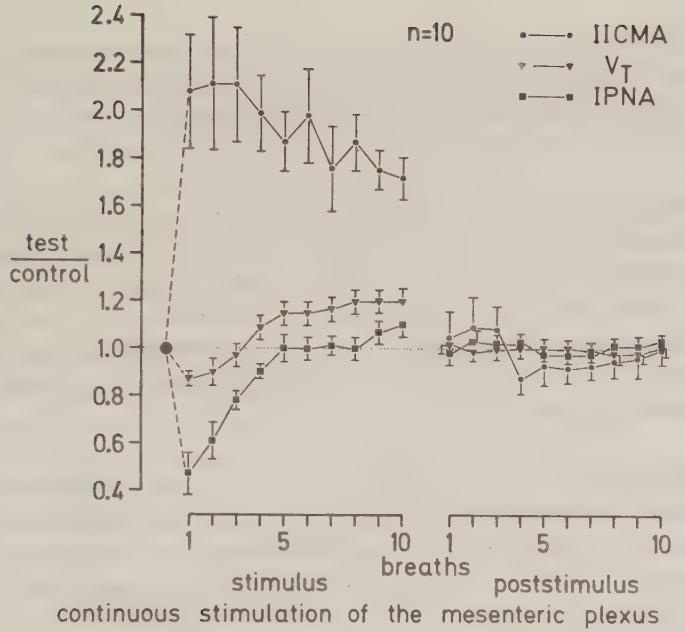


Abb. 15: Quantitative Analyse der respiratorischen Veränderungen bei kontinuierlicher elektrischer Reizung des Plexus mesentericus. Die dargestellten Daten sind Mittelwerte ($\bar{x}$) der Amplitudenverhältnisse (Test/Kontrolle) der integrierten Aktivität der inspiratorischen Muskulatur (I I CMA); des Atemvolumens (V_T) und der integrierten elektrischen Aktivität des N. phrenicus (IPNA). n = Anzahl der Beobachtungen. Zu Beginn der Reizung kommt es zu einem Anstieg der Aktivität der inspiratorischen Interkostalmuskulatur und zu einer Verringerung der Aktivität des N. phrenicus. Am Ende der Reizung wird ein Anstieg des Atemvolumens beobachtet, obwohl die Amplitude der Phrenicusaktivität auf den Wert vor der Reizung bleibt.

höht ist. Danach adaptiert die Aktivität der Intercostalmuskulatur langsam, bleibt aber gegenüber dem Wert vor der Reizung erhöht. Der Anstieg der integrierten Aktivität war signifkant mit einem P-Wert kleiner als 0.0002 (n = 10).

Während der ersten drei Atemzüge bei Reizung war die Aktivität des Efferenten N. phrenicus deutlich reduziert. Es ergibt sich eine statistisch signifikante Abnahme, wenn sie mit der Aktivität vor der Reizung verglichen wird ($P =< 0.0002$, n = 10). Mit dem fünften Atemzug nach Beginn der Reizung kehrte die elektrische Aktivität des efferenten Nervus phrenicus auf ihren Kontrollwert zurück.

Das Atemvolumen der ersten beiden Atemzüge in der Reizphase war deutlich erniedrigt gegenüber dem Volumen vor der Reizung ($P = 0.0002$; n = 10). Ab dem vierten Atemzug der Reizung war es signifikant größer als der Kontrollwert mit einem P-Wert 0.0027 (n = 10).

Nach Reizende kehrten die elektrische Aktivität sowohl der inspiratorischen Intercostalmuskulatur als auch die des N. phrenicus und das Atemvolumen auf ihre Werte vor der Reizung zurück.

In 6 Experimenten wurden die Mittelwerte für die Inspirationsdauer (T_I), die Exspirationsdauer (T_E) und die Gesamtdauer des Atemzuges (T_{TOT}) über 10 Atemzüge für die Zeit vor und während der Reizung gebildet. In der Zeit vor der Reizung ergaben sich die folgenden Mittelwerte: $T_I = 1.3 \pm 0.07$ s; $T_E = 1.7 \pm 0.05$ s; Gesamtdauer des Atemzyklus: $T_{TOT} = 3.0 \pm 0.1$ s. Die kontinuierliche elektrische Reizung des Plexus mesentericus führte zu einer Verminderung der Inspirationsdauer. Sie betrug 1.07 ± 0.03 s, also etwa 18 % weniger als der Kontrollwert. Die Inspirationszeit war im Vergleich zu dem Wert vor der Reizung signifikant erniedrigt ($P = 0.012$, n = 6). Andererseits war die Exspirationsdauer nur um 5 % von 1.7 ± 0.05 auf 1.78 ± 0.15 s, verlängert. Die Gesamtdauer des Atemzyklus betrug 2.85 ± 0.16 s; und war damit um 5 % gegenüber dem Wert vor der Reizung erniedrigt.

Um herauszufinden, ob die Hemmung des N. phrenicus sekundär durch die Aktivierung der inspiratorischen Intercostalmuskeln bedingt war, wurde der Plexus mesentericus bei 5 Versuchstieren vor und nach Paralysierung elektrisch gereizt. In diesen Experimenten wurden während der Reizung des Plexus mesentericus das Atemzugvolumen und die integrierte N. phrenicus Aktivität registriert. Sie dienten als Kontrollwerte. Durch die intravenöse Verabreichung von 4 - 6 mg · kg^{-1} Flaxedil (Gallamin triethiodide) wurden die Tiere paralysiert und mit einer Atempumpe künstlich beatmet. Der exspiratorische CO_2-Partialdruck der Tiere wurde auf den gleichen Wert vor der Gabe von Flaxedil eingestellt. Die elektrische Reizung wurde wiederholt und die Aktivität des efferenten Phrenicusnervens aufgezeichnet. Die Aktivitäten vor und nach der Paralysierung wurden miteinander verglichen.

Um eine quantitative Analyse durchzuführen wurden vor und nach Gabe von Flaxedil die relativen Änderungen der Amplituden ($Amp_{Test}/Amp_{Kontrolle}$) der integrierten Aktivität des N. phrenicus über 7 Atemzüge ausgewertet. Dieses geschah vor, während und nach der elektrischen Reizung. Anhand der Abb. 16 wird deutlich, daß die initiale Hemmung und die allmähliche Rückkehr der Phrenicusaktivität während der elektrischen Reizung fast in gleicher Weise bei paralysierten und nichtparalysierten Katzen zu beobachten war. Ein Vergleich ergab keinen signifikanten Unterschied ($P = 0.3$, $n = 9$).

Zusammenfassend läßt sich zu dieser Gruppe von Experimenten folgendes sagen:

1. Die kontinuierliche elektrische Reizung des Plexus mesentericus führte zu einem deutlichen Anstieg der Aktivität der inspiratorischen Intercostalmuskulatur. Die Erhöhung der Aktivität blieb über den gesamten Zeitraum der Reizung erhalten.

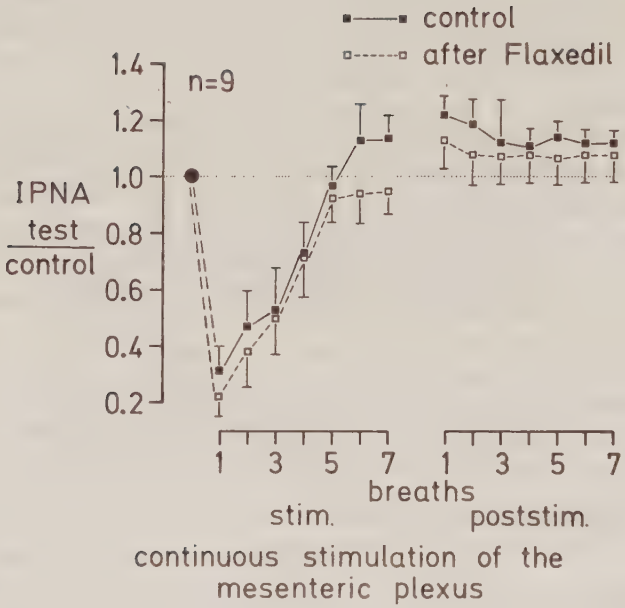


Abb. 16: Darstellung der Änderungen der Amplitude der integrierten Aktivität des N. phrenicus bei elektrischer Reizung des Plexus mesentericus nach Paralysierung durch Flaxedil. Die dargestellten Werte sind Mittelwerte ($\bar{x}$) der Amplitudenverhältnisse (Test/Kontrolle) der integrierten Aktivität des N. phrenicus (IPNA). Die Werte sind mit ihren mittleren Fehlern des Mittelwertes ($\pm$ sm) eingetragen. Eine initiale Hemmung der Aktivität des efferenten N. phrenicus wurde mit und ohne Paralysierung beobachtet.

2. Die Aktivität des efferenten N. phrenicus war während der ersten drei Atemzüge bei der Reizung deutlich erniedrigt. Danach kehrte sie allmählich auf den Wert vor der Reizung zurück.

3. Das Atemvolumen zeigte häufig einen anfänglichen inspiratorischen Stillstand. Es folgte dann eine allmähliche Vergrößerung über den Wert vor der Reizung hinaus.

4. Die Inspirationsdauer (T_I) nahm während der Reizung ab, während die Exspirationsdauer (T_E) und die Gesamtdauer des Atemzyklus sich nicht signifikant änderten.

5. In den Antworten des N. phrenicus gab es vor und nach Paralysierung der Katzen keinen signifikanten Unterschied.

3.3 Der Einfluß der elektrischen Reizung des Plexus mesentericus auf den inspiratorischen und exspiratorischen Teil des Atemzyklus

In dieser Gruppe von Experimenten wurde das durchschnittene zentrale Ende des Plexus mesentericus mit kurzen Salven von elektrischen Pulsen (300 - 700 ms) zu Beginn des inspiratorischen und auch zu Beginn des exspiratorischen Halb-Zyklus gereizt. Die Änderungen im Atemvolumen in der Amplitude der integrierten efferenten Aktivität des N. phrenicus sowie der integrierten elektrischen Aktivität der inspiratorischen Intercostalmuskulatur wurden während der phasischen Reizung des Plexus mesentericus analysiert.

Ein Beispiel, welches repräsentativ für die Gruppe von Experimenten ist, wird in Abb. 17 vorgestellt. Bei diesem Experiment wurden mit Salven von (0.3 s Dauer) elektrischer Impulse (6 V, 5 Imp · s^{-1}, 2 ms), vom Pneumotachographensignal zu Beginn der Inspiration getriggert, gereizt. Über 8 Atemzüge hin wurde mit diesen Salven gereizt. Atemvolumen, die integrierte elektrische Aktivität des efferenten N. phrenicus sowie der inspiratorischen Interkostalmuskulatur wurden gleichzeitig registriert.

Wenn die elektrische Reizung zu Beginn der Inspiration begann, kam es meist zu einer fast vollständigen Hemmung der Phrenicusaktivität. Dagegen stieg die rhythmische inspiratorische Interkostalmuskelaktivität um etwa 80 %. Andererseits jedoch war das Atemvolumen nur um etwa 20 % (von 29 ml auf 23 ml) erniedrigt. Eine totale Hemmung in der Phrenicusaktivität sowie die Aktivierung der Interkostalmuskeln blieb auch bei wiederholter Reizung erhalten. Nach Beendigung der Reizung kamen die Atemparameter auf ihre Ausgangswerte zurück.

Die quantitative Analyse dieser Gruppe von Experimenten wurde an 8 Katzen erhoben. Die relative Änderung (Test/Kontrolle) der Amplituden der integrierten Aktivität der inspiratorischen Interkostalmuskulatur sowie des efferenten N. phrenicus wurden zusammen mit den Änderungen des Atemvolumens über eine Zeitdauer von 7 Atemzügen während der inspiratorischen Reizung des Plexus mesentericus ausgewertet. Die Abb. 18 zeigt die Resultate. Wenn man den Plexus mesentericus zu Beginn der Inspiration mit kurzen Folgen von elektrischen Impulsen reizt, so kommt es zu einer deutlichen Hemmung in der elektrischen Aktivität des N. phrenicus. Diese betrug etwa 83 %. Bezieht man die Aktivität des N. phrenicus auf seine Aktivität in der Kontrollphase, so erhält man eine Aktivitätsabnahme, die mit einem P-Wert < 0.0002 ($n = 9$) signifikant ist. Dagegen kommt es bei der inspiratorischen Interkostalmuskulatur während der inspiratorischen

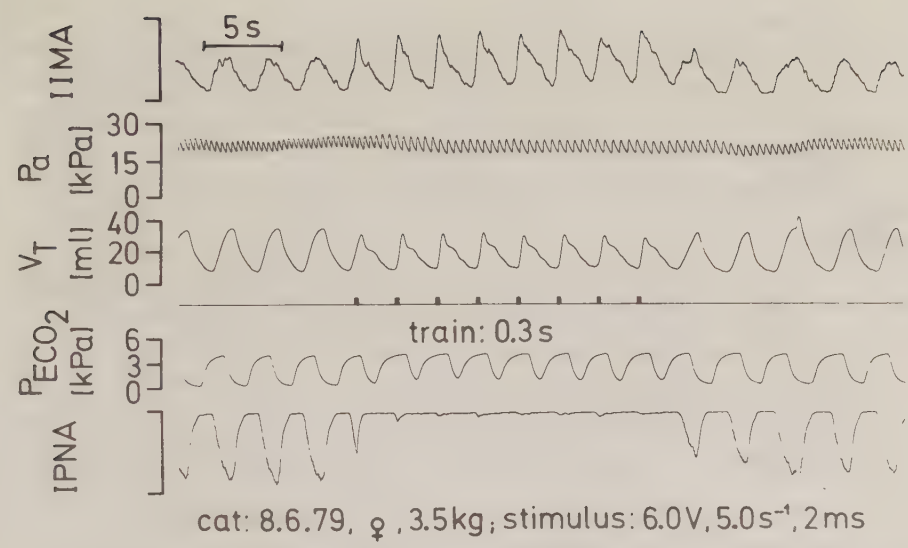


Abb. 17: Eine Originalregistrierung eines Experimentes, in dem der Einfluß kurzer elektrischer Reizung des Plexus mesentericus jeweils innerhalb des inspiratorischen Atemzyklus gezeigt wird. I IMA = integrierte Aktivität der inspiratorischen Interkostalmuskulatur; Pa = arterieller Blutdruck (kPa); V_T = Atemvolumen (ml); $P_{E\ CO_2}$ = exspiratorischer CO_2-Partialdruck; I PNA = integrierte elektrische Aktivität des efferenten N. phrenicus (Inspiration ist nach unten aufgetragen). Während der Reizung kommt es zu einer totalen und fortdauernden Hemmung der Aktivität des N. phrenicus. Bei unverändertem Atemvolumen kommt es gleichzeitig zu einer Erhöhung der rhythmischen Aktivität der inspiratorischen Interkostalmuskulatur.

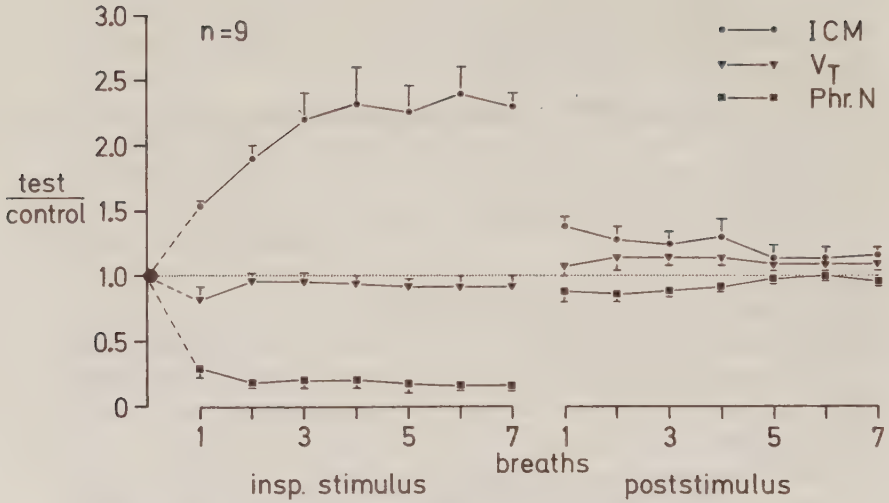


Abb. 18: Quantitative Auswertung der respiratorischen Größen bei kurzer elektrischer Reizung des Plexus mesentericus zu Beginn des inspiratorischen Atemzyklus. Die Werte stellen Mittelwerte ($\bar{x}$) der Amplitudenverhältnisse (Test/Kontrolle) der integrierten Aktivität der inspiratorischen Interkostalmuskulatur (ICM), des Atemvolumens (V_T) und der integrierten Aktivität des efferenten N. phrenicus (PhrN) dar. Die Werte sind mit den mittleren Fehlern des Mittelwertes aufgetragen. Während der inspiratorischen Reizung kommt es zu einer fast vernachlässigbaren kleinen Aktivität des N. phrenicus, zu einem Atemvolumen, welches fast den Wert vor der Reizung hat und zu einer Aktivität der inspiratorischen Interkostalmuskulatur, die deutlich angestiegen ist.

Reizung zu einer deutlichen Aktivitätssteigerung. Die maximale Aktivitätssteigerung betrug etwa 140 % mit einem P-Wert, der kleiner als 0.0002 (n = 9) ist. Die Atemvolumina der Atemzüge in der Reizphase waren lediglich um etwa 3 bis 8 % erniedrigt. Die Erniedrigung ergab sich aber als nicht signifikant, wenn man die Atemvolumina mit denen in der Kontrollphase vergleicht (P = 0.1 - 0.3; n = 9).

Nach Beendigung der Reizung kehrte die Aktivität der Interkostalmuskulatur und des efferenten N. phrenicus sowie das Atemvolumen innerhalb von etwa 7 Atemzügen zurück. Die Latenzzeit für die Inhibition in der Aktivität des Nervus phrenicus betrug etwa 15 - 20 ms; eine Aktivitätszunahme der inspiratorischen Interkostalmuskulatur erfolgte etwa 20 - 25 ms nach Reizbeginn (Fig. 19).

Aus dem Spirogramm errechnen sich die folgenden Zeiten: Inspirationsdauer T_I (s), Exspirationsdauer T_E (s) und die Gesamtdauer des Atemzyklus $T_{TOT(s)}$ des Atemvolumens. Die Größen T_I, T_E und T_{TOT} sind Mittelwerte über 7 bis 10 Atemzüge der Kontrollphase und der Reizphase. Die Mittelwerte aus der Reizphase wurden mit denen der Kontrollphase verglichen. Die Resultate sind in der Tabelle 5 zusammengefaßt.

Die Inspirationsdauer wurde bei Reizung während der Inspiration von 1.42 $\pm$ 0.08 auf 1.71 $\pm$ 0.1 s (+ 0.29 s) verlängert; die Verlängerung war signifikant mit einem P-Wert von 0.004 (n = 12). Die Exspirationszeit wurde von 2.39 $\pm$ 0.1 auf 2.21 $\pm$ 0.15, also um - 0.18 s verkürzt; die Verkürzung war signfikant mit einem P-Wert von 0.01 (n = 12). Die Gesamtzeit des Atemzyklus stieg von 3.8 $\pm$ 0.08 auf 4.0 $\pm$ 0.13 s um 0.2 s; dieser Anstieg bei den Atemzügen in der Reizphase ergab sich aber nicht als signifikant (P = 0.15, n = 12).

Die Ergebnisse der Experimente mit elektrischer Reizung des Plexus mesentericus in der inspiratorischen Phase lassen sich wie folgt zusammenfassen:

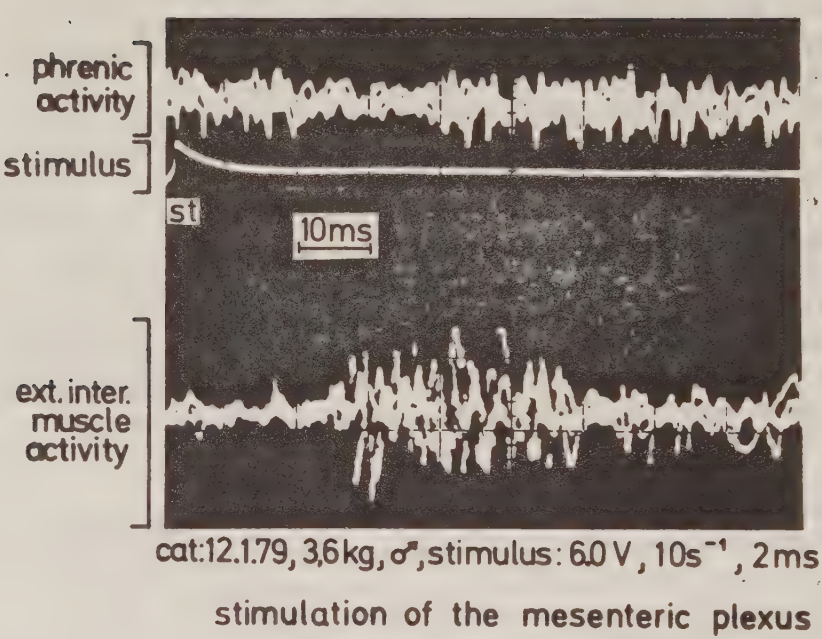


Abb. 19: Originaldarstellung vom Oszillograph, die die Reizantwortzeit der inspiratorischen Interkostalmuskulatur und die der elektrischen Aktivität des N. phrenicus nach Reizung des Plexus mesentericus mir kurzen Pulsen zeigt. Die Darstellung setzt sich aus fünf übereinandergelegten Strahlendurchläufen, die jeweils gereizt wurden, zusammen. Mit einer Latenzzeit von 15 bis 20 ms erfolgte die Hemmung der Phrenicusaktivität, während die Erregung der äußeren Interkostalmuskeln nach etwa 20 bis 25 ms wieder einsetzte.

		pre stimulus	stimulus
Insp. duration	$\bar{x}$	1.42	1.71
(T_I s)	$\pm$ sm	0.08	0.10
stim. vs pre			
stim. "	P		0.004
n = 12			
Exp. duration	$\bar{x}$	2.39	2.21
(T_E s)	$\pm$ sm	0.10	0.10
stim. vs pre			
stim. "	P		0.01
n = 12			
Total cycle	$\bar{x}$	3.8	4.0
duration	$\pm$ sm	0.08	0.13
(T_{TOT} s)			
stim. vs pre			
stim. "	P		0.15
n = 12			

Tabelle V: Tabellarische Zusammenstellung der Inspirationsdauer, der Exspirationsdauer und der Gesamtdauer des Atemzyklus während kurzzeitiger elektrischer Reizung des Plexus mesentericus zu Beginn der Inspiration. Die unterstrichenen P-Werte bedeuten statistisch signifikante Werte.

1. die elektrische Aktivität des efferenten N. phrenicus war nahezu vollständig gehemmt,

2. die Aktivität der inspiratorischen Interkostalmuskulatur aber zeigte eine deutliche Zunahme,

3. das Atemzugvolumen war nicht signifikant verändert,

4. die Zeitdauer der Inspiration (T_I) war signifikant verlängert,

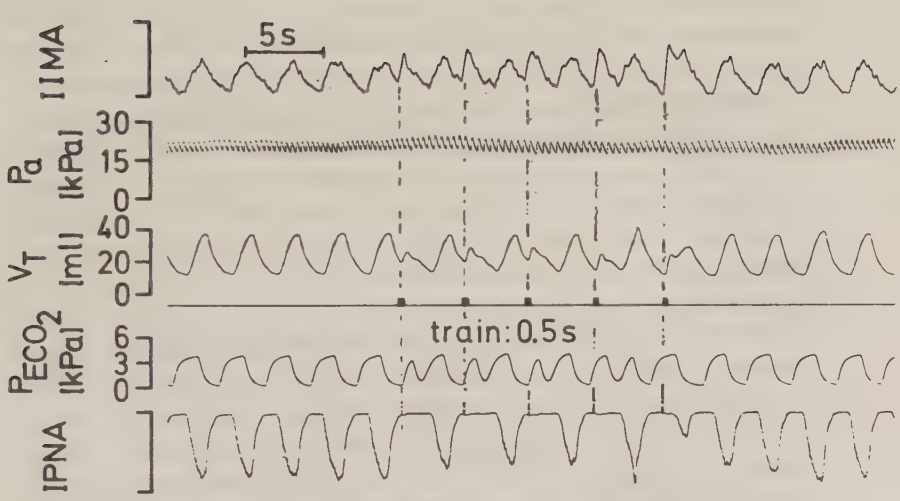
5. die Exspirationsdauer (T_E) dagegen war verkürzt,

6. die Gesamtdauer des Atemzyklus war nicht verändert.

In diesen Experimenten wurde das zentrale Ende des durchtrennten Plexus mesentericus in der exspiratorischen Phase des Atemzyklus ebenfalls gereizt.

Die Abb. 20 zeigt dafür ein Beispiel, in dem als Reizform elektrische Impulsfolgen von 500 ms Dauer verwendet wurden. In diesem Experiment führte die Reizung in der exspiratorischen Phase zu einer Erniedrigung des Atemvolumens und der Amplitude des integrierten Phrenicussignals während des Atemzuges, der der Reizung folgt. Die Erniedrigung im Atemvolumen beträgt etwa 21 % (von 29 ml auf 23 ml). Die Erniedrigung der Amplitude der integrierten Phrenicusaktivität betrug ungefähr 23 %. Die Aktivität der inspiratorischen Interkostalmuskulatur war während der Reizung in der exspiratorischen Phase erhöht. In diesem Experiment kommt es während der exspiratorischen Reizung zu einer Verschiebung des Spirogramms zur inspiratorischen Lage hin (Abb. 20).

Die quantitative Auswertung dieser Gruppe von Experimenten liefert folgende Resultate: Die auf die Kontrollgruppe bezogenen Änderungen in der Amplitude der integrierten Aktivitäten der Interkostalmuskulatur und des efferenten N. phrenicus sowie des



cat: 8.6.79, ♀, 3.5kg; stimulus: 6.0V, 5.0 s^{-1}, 2ms
expiratory phasic stimulation of the mesenteric plexus

Abb. 20: Beispiel eines Experimentes, welches den Effekt einer kurzen elektrischen Reizung des Plexus mesentericus während der Exspiration zeigt. Es bedeuten: IIMA = integrierte Aktivität der inspiratorischen Interkostalmuskulatur (die Inspiration ist nach oben aufgetragen); Pa = arterieller Blutdruck (kPa); V_T = Atemvolumen (ml); $P_{E\ CO_2}$ = exspiratorischer CO_2-Partialdruck (kPa); IPNA = integrierte Aktivität des N. phrenicus (die Inspiration ist nach unten aufgetragen). Beachte die inspiratorische Auslenkung des Spirometers während der Reizung in der Exspiration und die Erregung der inspiratorischen Interkostalmuskulatur.

Atemvolumens wurden über 7 Atemzüge hin während der exspiratorischen Reizung des Plexus mesentericus bestimmt. Die Ergebnisse sind in der Abb. 21 dargestellt. Das Atemvolumen desjenigen Atemzuges, der unmittelbar der exspiratorischen elektrischen Reizung folgt, war zwischen 10 und 16 % erniedrigt gegenüber dem Atemvolumen bei fehlender Reizung. Die Abnahme des Atemvolumens bei Reizung war signifikant mit P-Werten von 0.02 bis 0.0002 (n = 10). Ebenso war die Amplitude des integrierten N. phrenicus zwischen 20 bis 25 % erniedrigt. Die Erniedrigung war signifikant. Vergleicht man die Aktivität des N. phrenicus während und vor der Reizung, so erhält man P-Werte, für die verschiedenen Atemzüge zwischen 0.0027 und 0.0002 liegen (n = 10). Auf der anderen Seite war die Amplitude der integrierten Interkostalmuskelaktivität bei exspiratorischer Reizung zwischen 42 % und 55 % gegenüber der Kontrollphase erhöht. Diese Erhöhung war statistisch signifikant mit einem P-Wert von 0.0027 bis 0.0002 (n = 10). Die Aktivitäten der Interkostalmuskeln und des N. phrenicus kehren, wie die Größe des Atemvolumens, nach Beendigung der elektrischen Reizung allmählich wieder auf ihre Werte vor der Reizung zurück.

Aus der integrierten Aktivität des N. phrenicus errechnen sich die folgenden Zeiten: Die Inspirationsdauer (T_I) der Atemzüge in der Kontrollphase betrug 1.47 $\pm$ 0.1 s. Bei exspiratorischer Reizung wurde sie auf 1.40 $\pm$ 1.0 s (- 0.07 s) verkürzt. Es ergab sich jedoch keine statistisch signifikante Verkürzung (P = 0.07, n = 15, siehe Tabelle 6). Andererseits wurde die Exspirationsdauer (T_E) während der exspiratorischen Reizung von 2.09 $\pm$ 0.08 auf 2.87 $\pm$ 0.1 s (+Δ 0.78 s) verlängert. Der Vergleich mit der Exspirationsdauer der Atemzüge in der Kontrollphase ergibt eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeitdauer der Exspiration mit einem P-Wert $<$ 0.0002 (n = 15, Tab. 6). Die Gesamtzeit des Atemzyklus verlängert sich von 3.53 $\pm$ 0.13 s auf 4.29 $\pm$ 0.13 s (+ 0.76 s) mit einem P-Wert $<$ 0.0002 (n = 15, siehe Tab. 6).

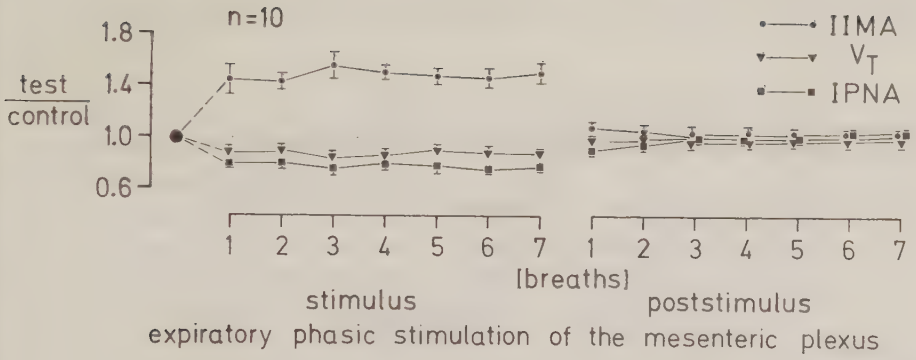


Abb. 21: Quantitative Analyse der respiratorischen Größen bei kurzer elektrischer Reizung des Plexus mesentericus während der Exspiration. Die dargestellten Werte sind Mittelwerte ($\bar{x}$) mit den mittleren Fehlern des Mittelwertes ($\pm$ sm) der Amplituden der Aktivität der inspiratorischen Interkostalmuskulatur (I IMA); des Atemvolumens (V_T) und der integrierten Aktivität des efferenten N. phrenicus (I PNA). Während der Reizung in der Exspiration kommt es zu einer erhöhten Interkostalmuskelaktivität und zu einer gleichzeitigen Hemmung der Aktivität des N. phrenicus bei dem Atemzug, der der Reizung folgt.

	pre stimulus	stimulus
Insp. duration $\bar{x}$	1.47	1.40
S ± sm	0.1	0.1
Stim. Vs Pre stim. n = 15 P	0.07	
Exp. duration $\bar{x}$	2.09	2.87
S ± sm	0.08	0.10
Stim. Vs Pre stim. n = 15 P	< 0.0002	
Total resp. cycle duration $\bar{x}$ ± sm S	3.53	4.29
	0.13	0.13
Stim. Vs Pre stim. n = 15 P	< 0.0002	

Tabelle VI: Tabellarische Zusammenstellung der Inspirationsdauer, Exspirationsdauer und der Gesamtdauer des Atemzyklus während kurzzeitiger elektrischer Reizung des Plexus mesentericus in der Exspirationsphase. Die unterstrichenen P-Werte bedeuten statistisch signifikante Werte.

Zusammenfassend kommen wir bei dieser Gruppe von Experimenten zu folgenden Ergebnissen:

1. Während der elektrischen Reizung des Plexus mesentericus in der Exspirationsphase sind die Amplituden des Atemvolumens und die integrierte Aktivität des N. phrenicus während der Atemzüge, die auf die Reizung folgen, erniedrigt.

2. Die Aktivität der inspiratorischen Interkostalmuskulatur ist in der Exspiration bei elektrischer Reizung in der Exspirationsphase erhöht.

3. Die Inspirationsdauer (T_I) wurde nicht signifikant verändert, während die Exspirationsdauer (T_E) und die Dauer des gesamten Atemzuges signifikant verlängert wurden.

3.4 Der Einfluß der Cerebellektomie auf die Aktivität des N. phrenicus und der inspiratorischen Interkostalmuskulatur bei elektrischer Reizung des Plexus mesentericus

In Erweiterung der vorhergehenden Experimente wurden in dieser Gruppe von Experimenten untersucht, welchen Einfluß die elektrische Reizung des Plexus mesentericus auf die Atemantworten hat, wenn das Kleinhirn entfernt ist. Bei intaktem Kleinhirn wurde der Plexus mesentericus kontinuierlich sowohl in den inspiratorischen als auch in den exspiratorischen Phasen der Atmung elektrisch gereizt. Die erhaltenen Ergebnisse dienten als Kontrollergebnisse. Bei diesen Tieren wurde das Kleinhirn abgesaugt und die elektrische Reizung wurde wiederholt. Diese Ergebnisse wurden mit den Kontrollergebnissen verglichen.

In dieser Gruppe wurden insgesamt 12 Katzen untersucht. Bei 4 Katzen kam es nach Absaugung des Kleinhirns zu einem Schock, der zu einem extrem niedrigen Blutdruck führte. Bei 3 Katzen kam es zu einem irreversiblen Atemstillstand. So lieferten also 5 Katzen die hier dargestellten Ergebnisse.

3.4.1 Kontinuierliche elektrische Reizung des Plexus mesentericus vor und nach Entfernung des Kleinhirns mit Wirkung auf die Atmung und den arteriellen Blutdruck

Die Abb. 22 stellt ein Beispiel eines solchen Experimentes dar. Der Plexus mesentericus wurde kontinuierlich gereizt über eine Zeit von ungefähr 25 s. Die Reizparameter waren: 6 V; 5 Imp $\cdot$ s^{-1} und 2 ms Impulsdauer. Bei intaktem Kleinhirn kam es zu Beginn der Reizung zu einem Atemstillstand in der Inspirationsstellung, der etwa 9 s andauerte.

In der frühen Phase während dieses Atemstillstandes kam es gleichzeitig zu einer tonischen Erregung der inspiratorischen Interkostalmuskulatur und zu einer totalen Hemmung der Aktivität des N. phrenicus. In der späteren Phase der Reizung war die Amplitude der rhythmischen Aktivität der inspiratorischen Interkostalmuskulaturen um 33 % höher gegenüber ihrem Wert vor der Reizung. Dagegen war die Amlitude der Aktivität des N. phrenicus um etwa 29 % niedriger als vor der Reizung. Die Amplitude des Atemvolumens jedoch kam auf ihren Wert vor der Reizung zurück.

Entfernung des Kleinhirns führt in der Phase vor der Reizung zu einer fast vernachlässigbar kleinen rhythmischen Aktivität der Interkostalmuskulatur (Abb. 22). Bei Wiederholung

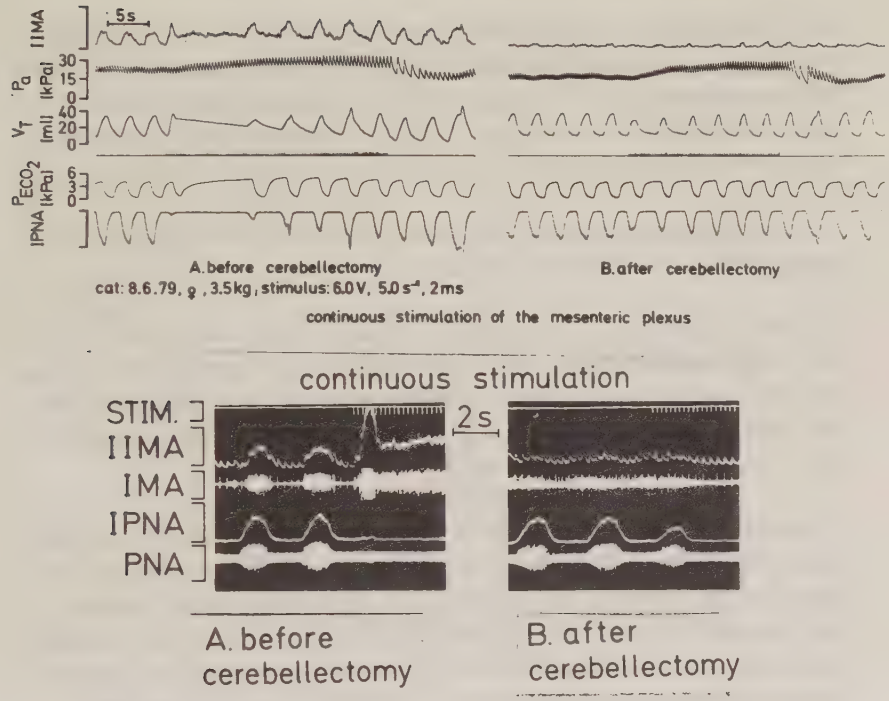


Abb. 22: Originalregistrierung eines Experimentes, in dem der Plexus mesentericus vor und nach Cerebellektomie kontinuierlich gereizt wurde. Die untere Darstellung zeigt eine oszillographische Originalregistrierung. Es bedeuten: IIMA = Integrierte inspiratorische Interkostalmuskelaktivität (Inspiration nach oben); IMA = Inspiratorisches Interkostalmyogram; P_a = arterieller Blutdruck; V_T = Atemvolumen (Inspiration nach oben); $P_E CO_2$ = Exspiratorischer CO_2 Partialdruck; IPNA = Integrierte N. phrenicus Aktivität (Inspiration nach unten); PNA = Neurogramm des N. phrenicus; STIM = Reiz. Bei Wiederholung der elektrischen Reizung nach Cerebellektomie gibt es keinen initialen inspiratorischen Stillstand, keine tonische Erregung der inspiratorischen Interkostalmuskelaktivität und keine vollständige initiale Hemmung der N. Phrenicusaktivität.

der elektrischen Reizung nach Cerebellektomie wurde kein initialer inspiratorischer Stillstand des Atemzugvolumens, keine tonische Erregung der inspiratorischen Interkostalmuskelaktivität und keine vollständige initiale Hemmung der N. Phrenicusaktivität beobachtet.

Die quantitative Analyse der Resultate aus dieser Gruppe von Experimenten stellt sich wie folgt dar:

Die Test/Kontrollgröße des Atemvolumens, der Aktivität der Interkostalmuskulatur sowie des N. phrenicus wurden über 7 Atemzüge während und nach der Reizung des Plexus mesentericus vor und nach Entfernung des Kleinhirns ausgewertet. Die Ergebnisse sind in der Abb. 23 dargestellt.

In beiden Gruppen, (d.h. vor und nach Absaugung des Kleinhirns) waren die Atemvolumina und die Aktivität des N. phrenicus erniedrigt gegenüber ihren Werten vor der elektrischen Reizung. Nach Entfernung des Kleinhirns jedoch zeigte sich, daß die Abnahme des Atemvolumens hier mehr war als in der Kontrollgruppe. In dieser betrug die Abnahme 13 %, während sie im Fall der Cerebellektomie 31 % betrug.

In beiden Gruppen war die Amplitude der N. Phrenicusaktivität während der Reizung des Plexus mesentericus reduziert. Aber nach Entfernung des Kleinhirns war die Abnahme geringer im Vergleich mit der Kontrollgruppe (d.h. bei intaktem Kleinhirn) ($P = 0.027$; $n = 8$). Bei der Kontrollgruppe war vom fünften Atemzug an während der Reizung das Atemvolumen größer als vor der Reizung, obwohl die Aktivität des N. phrenicus auf ihrem Wert vor der Reizung blieb. Nach Cerebellektomie jedoch waren vom zweiten Atemzug an sowohl das Atemvolumen sowie die Aktivität des N. phrenicus bereits wieder auf dem Kontrollwert angekommen (Abb. 23).

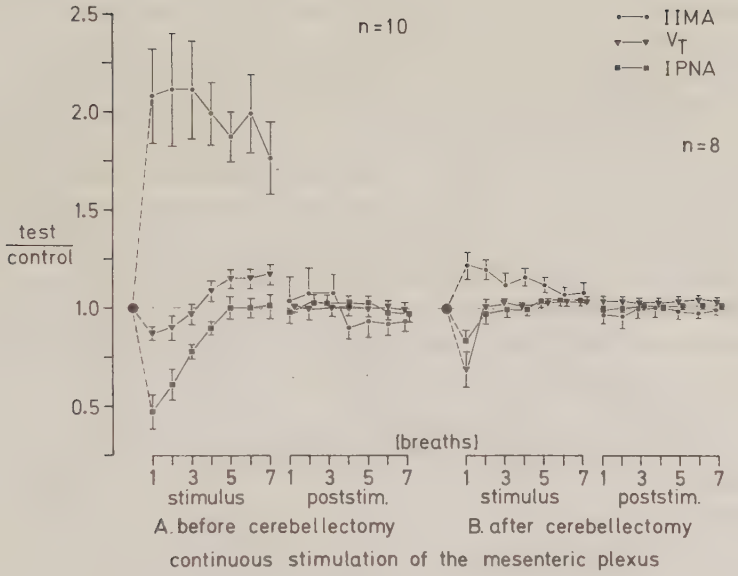


Abb. 23: Quantitative Analyse der Amplituden der veränderten Interkostalmuskelaktivität (IIMA); des Atemzugvolumens (V_T); und der integrierten Aktivität des N. phrenicus (IIMA) vor und nach Cerebellektomie bei kontinuierlicher elektrischer Reizung des Plexus mesentericus. Die Daten sind Mittelwerte ($\bar{x}$) mit den dazugehörigen mittleren Fehlern des Mittelwertes ($\pm$ sm) des Amplitudenverhältnisses (Test/Kontrolle) der Atmungsparameter. Nach Cerebellektomie bei elektrischer Reizung des Plexus mesentericus war die inspiratorische Interkostalmuskelaktivität wesentlich geringer und es gibt keine deutliche Hemmung in der Aktivität des N. phrenicus.

Die inspiratorische Interkostalmuskelaktivität stieg bei beiden Gruppen an. Jedoch nach Absaugung des Cerebellums war die Höhe des Anstiegs geringer (Abb. 23). In der Kontrollgruppe zum Beginn der Reizung betrug der Anstieg in der Aktivität der inspiratorischen Interkostalmuskulatur 172 % gegenüber dem Wert vor der Reizung, während es nach Cerebellektomie nur noch 22 % waren ($P = 0.0035$, $n = 8$). In der späteren Phase der Reizung mit intaktem Kleinhirn war die Interkostalmuskelaktivität etwa 75 % über der Aktivität vor der Reizung. In der Testgruppe hingegen (d.h. nach Entfernung des Cerebellums) war sie noch 8 % über dem Kontrollwert. Nach Beendigung des Reizes in beiden Gruppen ging das Atemvolumen sowie die Aktivität des N. phrenicus fast vollständig auf die Werte vor der Reizung zurück.

In der Kontrollgruppe betrugen der systolische und diastolische Blutdruck 23.4 $\pm$ 0.4 bzw. 16.7 $\pm$ 0.4 kPa vor der Reizung. Nach Entfernung des Kleinhirns ergaben sich als Kontrollwerte: systolischer Druck: 23.8 $\pm$ 0.5 kPa; diastolischer Druck: 17.0 $\pm$ 0.6 kPa. Die Blutdruckwerte nach Cerebellektomie waren nicht signifikant verschieden von denen der Kontrollgruppe vor der Reizphase (systolischer Druck: $P = 0.44$; diastolischer Druck: $P = 0.68$; $n = 8$).

Bei intaktem Cerebellum stiegen während der Reizung des Plexus mesentericus der systolische Blutdruck von 24.3 $\pm$ 0.4 auf 28.6 $\pm$ 0.6 kPa (+ 4.3 kPa); der diastolische Druck stieg von 16.7 $\pm$ 0.4 auf 19.8 $\pm$ 0.7 (+ 3.1 kPa). Nach Absaugung des Cerebellums stieg der systolische Druck von 23.8 $\pm$ 0.5 auf 27.8 $\pm$ 0.8 kPa (+ 4.0 kPa), während der diastolische Druck von 17.0 $\pm$ 0.6 auf 21.4 $\pm$ 0.9 kPa (+ 4.4 kPa) anstieg. Der Anstieg des arteriellen Blutdrucks während elektrischer Reizung des Plexus mesentericus nach Cerebellektomie ergab sich als nicht signifikant verschieden von den Tieren in der Kontrollgruppe (systolischer Druck: $P = 0.44$; diastolischer Druck: $P = 0.22$; $n = 8$). Nach der Beendigung des Reizes kehrte in beiden Gruppen der arterielle Druck innerhalb von 25 s auf den Wert vor der Reizung zurück.

Zusammenfassung der Ergebnisse dieser Gruppe von Experimenten:

1. Bei intaktem Cerebellum kam es zu Beginn der Reizung zu einem Atemstillstand in der Inspirationsstellung. Nach Cerebellektomie wurde ein solcher inspiratorischer Atemstillstand nicht beobachtet.

2. In beiden Gruppen war die Amplitude der N. Phrenicusaktivität während der Reizung des Plexus mesentericus reduziert. Nach der Entfernung des Kleinhirns war die Abnahme signifikant geringer im Vergleich mit der Kontrollgruppe.

3. Die Aktivität der inspiratorischen Interkostalmuskeln bei Reizung des Plexus mesentericus stieg bei beiden Gruppen an. Nach Cerebellektomie war die Höhe des Anstiegs signifikant geringer.

4. Der Anstieg im arteriellen Blutdruck war während der Reizung des Plexus mesentericus nach der Entfernung des Kleinhirns nicht signifikant verschieden von der Kontrollgruppe mit intaktem Kleinhirn.

3.4.2 Der Einfluß elektrischer Reizung des Plexus mesentericus während der inspiratorischen Phase des Atemzyklus vor und nach Cerebellektomie auf die Inspiration

In dem Experiment der Abb. 24 wurde der Plexus mesentericus mit intaktem Cerebellum elektrisch (6 Volt; 5 Imp · s^{-1}; 2 ms Pulsbreite und 0.3 -0.5s Salvendauer) während der Inspirationsphase des Atemzyklus gereizt. Dieses führte zu einer vollständigen und andauernden Hemmung der Aktivität des N. phrenicus. Die

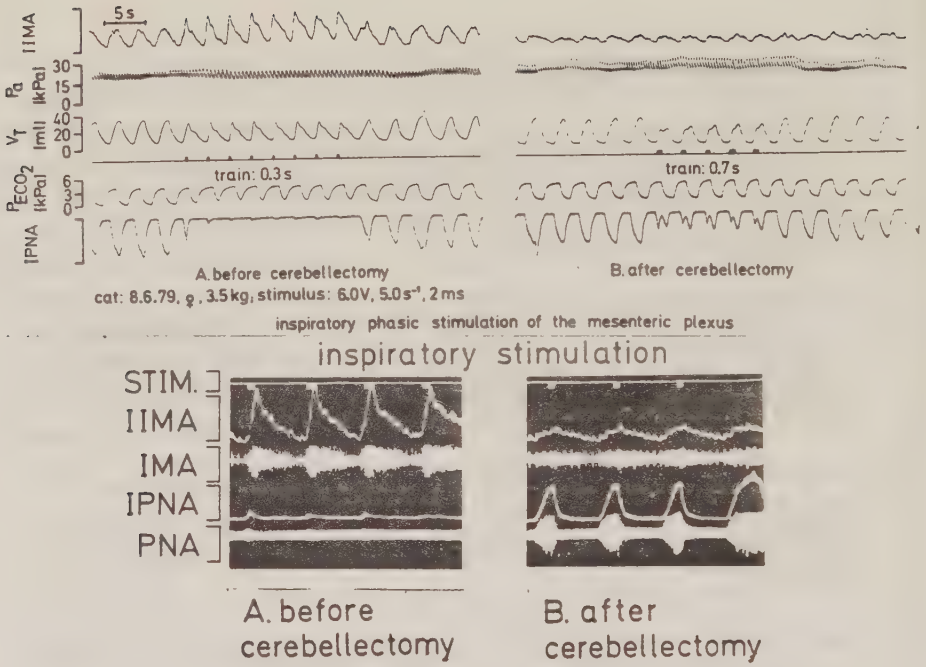


Abb. 24: Originalregistrierung eines Experimentes in dem der Plexus mesentericus zu Beginn des Inspirationshalbzyklus vor und nach der Absaugung des Kleinhirns gereizt wurde. Die untere Darstellung zeigt eine oszillographische Originalregistrierung. Es bedeuten: IIMA = Integrierte inspiratorische Interkostalmuskelaktivität (Inspiration nach oben); IMA = Inspiratorisches Interkostalmyogramm; P_a = Arterieller Blutdruck; V_T = Atemvolumen (Inspiration nach oben); $P_E CO_2$ = Exspiratorischer CO_2 Partialdruck; IPNA = Integrierte N. Phrenicusaktivität (Inspiration nach unten); PNA = Neurogramm des N. phrenicus; STIM = Reiz. Bei Wiederholung der elektrischen Reizung nach Cerebellektomie kam es nur zu einer teilweisen Hemmung der Aktivität des N. phrenicus; es gab keine Steigerung der Aktivität der inspiratorischen Interkostalmuskulatur.

Amplitude der Aktivität der Interkostalmuskulatur dagegen war um ungefähr 80 % größer als vor der Reizung. Das Atemvolumen war während der Reizung um 20 % (von 25 auf 20 ml) erniedrigt. Nach der Kleinhirnentfernung wurde die elektrische Reizung des Plexus mesentericus (0.7 s Salvendauer; 6 Volt, 5 Imp $\cdot$ s^{-1} und 2 ms Pulsbreite) wiederholt. Während der Reizung war das Atemvolumen um ungefähr 27 % (von 28.8 auf 21 ml) erniedrigt. Es kam zwar zu keiner totalen Hemmung der Phrenicusaktivität, aber einer Erniedrigung um etwa 50 % gegenüber den Werten vor der Reizung stellte sich ein. Zu einem Anstieg in der interkostalen Muskelaktivität kam es nicht.

Ausgewertet wurden Reiz-/Kontroll Atemvolumina und die Amplituden der integrierten N. Phrenicusaktivität sowie der Interkostalmuskulatur über sieben einzelne Atemzüge während und nach der Reizung in beiden Gruppen. Das Resultat ist in Abb. 25 dargestellt.

Die Reizung des Plexus mesentericus mit kurzen Salven elektrischer Impulse zu Beginn der Inspiration führte bei Tieren mit intaktem Cerebellum zu einem deutlichen Anstieg in der Aktivität der Interkostalmuskulatur. Das Maximum des Anstiegs wurde vom vierten Atemzug an beobachtet (Abb. 25). Es betrug 233 bis 241 % gegenüber dem Wert vor der Reizung. Nach Cerebellektomie führte die elektrische Reizung in der Inspirationsphase zu keinem Anstieg der Aktivität der Interkostalmuskulatur. Dagegen kam es zu einer Verkleinerung der Amplitude. Das Minimum wurde während der ersten drei Atemzüge innerhalb der Reizung beobachtet. Es betrug etwa 16 bis 20 % der Amplitude bei ausgeschaltetem Reiz. Die Erniedrigung war statistisch nicht signifikant. (P-Werte für einzelne Atemzüge betrugen zwischen 0.24 und 0.57; n = 6). Vom vierten Atemzug ab war die Amplitude der Interkostalmuskulatur fast wieder auf ihrem Wert vor der Reizung.

Elektrische Reizung des Plexus mesentericus in der Inspirationsphase führte mit intaktem Cerebellum zu einer Erniedrigung des Atemvolumens um 3 bis 18 % verglichen mit dem Volumina bei fehlender Reizung. Wenn man sie mit den Kontrollvolumina vergleicht, so ergibt sich eine nicht signifikante Erniedrigung ($P = 0.16 - 0.36$; $n = 9$). Nach der Entfernung des Kleinhirns kam es bei inspiratorischer elektrischer Reizung zu einer deutlicheren Erniedrigung des Atemvolumens (Abb. 25). Es war gegenüber dem Wert in der Phase ohne Reizung zwischen 30 und 40 % erniedrigt. Die Erniedrigung des Atemzugvolumens war statistisch signifikant. Für die verschiedenen Atemzüge ergaben sich die P-Werte zwischen 0.0002 und 0.008.

Während inspiratorischer Reizung bei Tieren mit intaktem Cerebellum war die Amplitude der N. Phrenicusaktivität von 71 bis 84 % reduziert (für verschiedene Atemzüge). Auch nach Cerebellektomie kam es zu einer Erniedrigung der Aktivität des N. phrenicus, die nur noch 31 bis 36 % betrug. Im Vergleich mit den Amplituden, die bei Tieren mit intaktem Kleinhirn gemessen wurden, ist die Amplitude des N. phrenicus statistisch signifikant niedriger (P-Werte für die verschiedenen Atemzüge ergaben sich zwischen 0.001 und 0.0004, $n = 6$).

Die Zusammenfassung der Resultate:

1. Während inspiratorischer phasischer Reizung ergibt sich bei den Tieren mit intaktem Kleinhirn eine im Vergleich zu den Kontrollatemzügen statistisch nicht signifikante Erniedrigung des Atemzugvolumens. Nach Cerebellektomie jedoch kommt es zu einer statistisch signifikanten Erniedrigung des Atemzugvolumens.

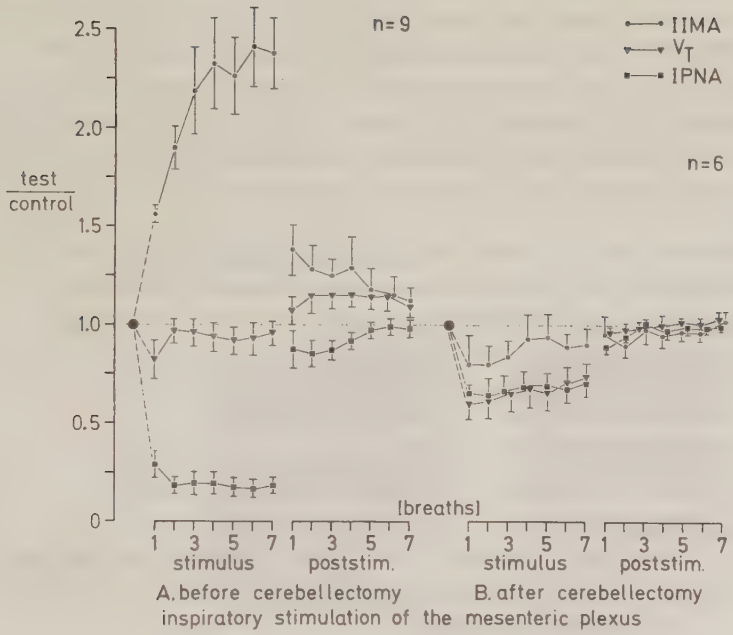


Abb. 25: Quantitative Analyse der Veränderungen in der Amplitude der inspiratorischen Aktivität der Interkostalmuskulatur (IIMA); des Atemzugvolumens (V_T); der integrierten Aktivität des N. phrenicus (IPNA) nach Cerebellektomie bei kurzer Reizung des Plexus mesentericus in der inspiratorischen Phase. Die hier gezeigten Daten sind Mittelwerte ($\bar{x}$) der Test/Kontrolle mit den dazugehörigen mittleren Fehlern des Mittelwertes ($\pm$ sm). N = Anzahl der Beobachtungen. Nach Cerebellektomie gibt es keine Steigerung der inspiratorischen Aktivität der Interkostalmuskulatur während der inspiratorischen Reizung. Die Erniedrigung der Amplitude der efferenten Aktivität des N. phrenicus war nach Cerebellektomie weniger auffallend.

2. Inspiratorische phasische Reizung führt bei Tieren mit intaktem Kleinhirn zu einem deutlichen Anstieg in der Amplitude der inspiratorischen Interkostalmuskelaktivität. Andererseits ergibt die gleiche Reizung nach Cerebellektomie entweder eine nicht signifikante Erniedrigung oder meistens keine Änderung der Interkostalmuskelaktivität.

3. Während der gereizten Atemzüge war die Aktivität des efferenten N. phrenicus in beiden Gruppen reduziert. Die Reduktion war im Falle der Cerebellektomie signifikant geringer als bei intaktem Kleinhirn.

3.4.3 Elektrische Reizung des Plexus mesentericus und ihr Einfluß auf den exspiratorischen Atemzyklus vor und nach Cerebellektomie

Wie in Abb. 26 dargestellt, führte eine kurze elektrische Reizung des Plexus mesentericus (6 Volt, Salvendauer 0.5 s, 5 Imp $\cdot$ s^{-1} und Impulsbreite 2 ms) innerhalb der exspiratorischen Phase des Atemzyklus zu einer Erniedrigung des Atemzugvolumens sowie der Aktivität des efferenten N. phrenicus bei den der Reizung folgenden Atemzügen. Es kam zu einer Verminderung des Atemvolumens von 29 auf 23 ml also um etwa 27 % sowie der Amplitude des Phrenicussignals um etwa 23 %. Es kam zu einem gleichzeitigen Anstieg in der Aktivität der inspiratorischen Interkostalmuskulatur innerhalb der exspiratorischen Phase. Ebenfalls wurde in der Spirometerregistrierung eine Auslenkung in Richtung der Inspiration innerhalb der exspiratorischen Phase beobachtet (Abb. 26).

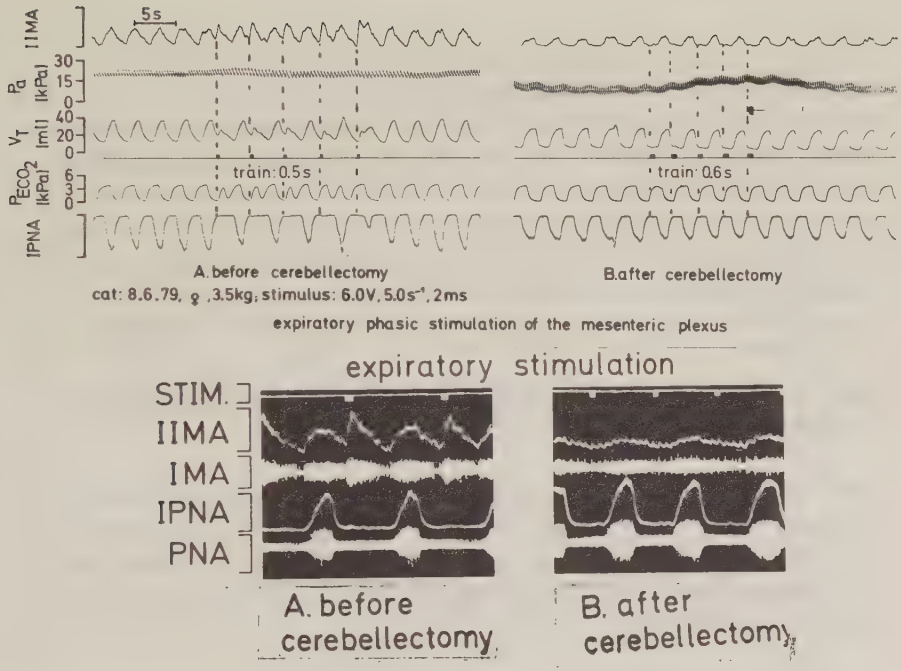


Abb. 26: Originalregistrierung eines Experimentes, in dem der Plexus mesentericus zu Beginn des Exspirationshalbzyklus vor und nach der Absaugung des Kleinhirns gereizt wurde. Die untere Darstellung zeigt eine oszillographische Originalregistrierung. Es bedeuten: IIMA = Integrierte inspiratorische Interkostalmuskelaktivität (Inspiration nach oben); IMA = Inspiratorisches Interkostalmyogramm; P_a = Arterieller Blutdruck; V_T = Atemvolumen (Inspiration nach oben); $P_E CO_2$ = Exspiratorischer CO_2 Partialdruck; IPNA = Integrierte N. PHrenicusaktivität (Inspiration nach unben); PNA = Neurogramm des N. phrenicus; STIM = Reiz.

Bei intaktem Cerebellum führt die elektrische Reizung zu Beginn der Exspiration zu einer Erregung der inspiratorischen Interkostalmuskelaktivität und zu einer inspiratorischen Erhöhung des Atemvolumens. Die Aktivität des N. phrenicus war bei dem der Reizung folgendem Atemzug erniedrigt. Nach der Absaugung des Cerebellums wurde keine Steigerung der inspiratorischen Interkostalmuskelaktivität beobachtet.

In dem gleichen Experiment führte die exspiratorische elektrische Reizung des Plexus mesentericus bei Entfernung des Kleinhirns zu einer Erniedrigung des Atemvolumens und der Aktivität des N. phrenicus des der Reizung folgenden Atemzuges. Das Atemvolumen erniedrigte sich von 29 auf 26 ml um etwa 10 %, während sich die Aktivität des N. phrenicus um 6 % erniedrigte. Es kam zu keiner Erregung der inspiratorischen Interkostalmuskulatur. Auch eine inspiratorische Auslenkung des Spirometers in der exspiratorischen Phase wurde nicht beobachtet.

Quantitative Analyse der Resultate in diesen Experimenten ist folgendes:

Abb. 27 zeigt die Test/Kontrollwerte der Amplitude des Atemzugvolumens, der integrierten Aktivität des N. phrenicus sowie der inspiratorischen Interkostalmuskulatur über eine Zeitdauer von 7 Atemzügen nach exspiratorischer elektrischer Reizung des Plexus mesentericus.

Bei Tieren mit intaktem Cerebellum kam es nach einer kurzen elektrischen Reizung des Plexus mesentericus in der exspiratorischen Phase zu einem Anstieg in der Aktivität der inspiratorischen Interkostalmuskulatur. Der maximale Anstieg betrug 55 %. Die Amplitude der Muskelaktivität war signifikant erhöht, verglichen mit der Amplitude zum Zeitpunkt ohne Reizung ($P < 0.0002$, $n = 10$).

Nach Cerebellektomie wurde bei gleicher exspiratorischer Reizung ein solcher Anstieg nicht beobachtet. Vom dritten Atemzug während der Reizung an kam es zu einer Erniedrigung des Atemvolumens von 5 % bis 6 %, die sich aber als nicht signifikant verschieden von den Kontrollatemzügen ergab (P-Werte für verschiedene Atemzüge zwischen 0.5 und 0.44; $n = 6$).

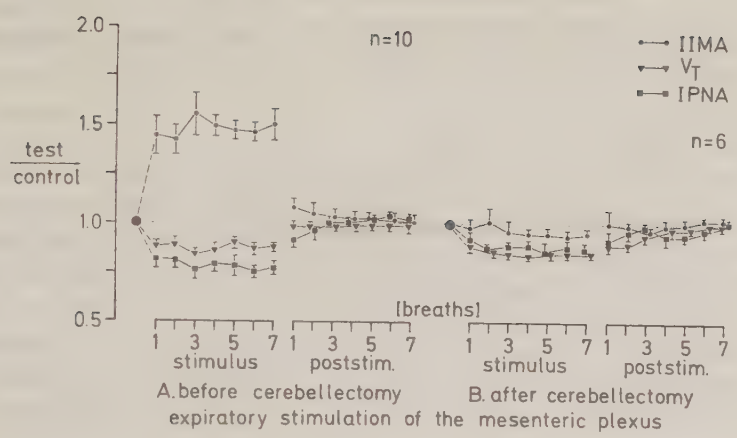


Abb. 27: Quantitative Analyse der Veränderungen in der Amplitude der inspiratorischen Aktivität der Interkostalmuskulatur (IIMA); des Atemzugvolumens (V_T); und der integrierten Aktivität des N. phrenicus (IPNA) vor und nach Cerebellektomie bei kurzer Reizung des Plexus mesentericus in der exspiratorischen Phase. Die dargestellten Werte sind Mittelwerte ($\bar{x}$) der Test/Kontrolle mit den dazugehörigen mittleren Fehlern ($\pm$ sm). n = Anzahl der Beobachtungen. Nach der Absaugung des Kleinhirns kommt es zu keinem Anstieg der Aktivität der inspiratorischen Interkostalmuskulatur.

Mit intaktem Kleinhirn war das Volumen der Atemzüge bei exspiratorischer Reizung erniedrigt um maximal 16 %. Auch nach Cerebellektomie war eine Erniedrigung des Volumens von etwa 15 % zu beobachten. Ein Vergleich zwischen den beiden Gruppen (vor und nach Cerebellektomie) ergibt für die Erniedrigung des Atemzugvolumens keinen statistisch signifikanten Unterschied (P-Werte für die verschiedenen Atemzüge betrugen zwischen 0.2 und 0.81; n = 6).

Bei beiden Gruppen kommt es nach der Reizung des Plexus mesentericus zu einer Verringerung der Aktivität des efferenten Nervus phrenicus. Nach der Cerebellektomie jedoch ist diese nicht so stark wie bei der Kontrollgruppe (d.h. mit intaktem Kleinhirn). Die Abnahme mit intaktem Kleinhirn war 25 %, nach Cerebellektomie war sie 15 %. Die Abnahme nach der Kleinhirnentfernung war signifikant geringer als die vor der Entfernung (P-Werte für einzelne Atemzüge betrugen zwischen 0.01 und 0.024; n = 6).

Zusammenfassung der Ergebnisse dieser Experimente:

1. Bei Tieren mit intaktem Cerebellum kam es während exspiratorischer Reizung zu einem Aktivitätsanstieg der inspiratorischen Interkostalmuskulatur. Nach der Entfernung des Kleinhirns wurde dieses nicht mehr beobachtet.

2. Bei beiden Gruppen (d.h. vor und nach Cerebellektomie) verringerte sich die Aktivität des N. phrenicus bei durchgeführter exspiratorischer elektrischer Reizung. Nach der Cerebellektomie war die Abnahme geringer, verglichen mit der Kontrollgruppe.

3. Die Verringerung der Atemzugvolumina nach durchgeführter exspiratorischer Reizung war bei beiden Gruppen gleich.

3.5 Kardiovaskuläre und respiratorische Wirkungen der elektrischen Reizung des Plexus mesentericus vor und nach bilateraler Durchtrennung der Sinus- und Aortennerven

Um den Anteil zu bestimmen, den die Sinus- und Aortennerven bei der Wirkung auf das kardiovaskuläre und respiratorische Kontrollsystem während der kontinuierlichen elektrischen Reizung des Plexus mesentericus (4 - 6 V; 10 - 20 Imp · s^{-1}; Impulsbreite 2 ms) haben, wurden die Versuchstiere in zwei Gruppen geteilt. In der ersten Gruppe, der Kontrollgruppe (7 Katzen), waren die Sinus- und Aortennerven intakt, während sie in der zweiten Gruppe, bei den gleichen 7 Katzen, durchtrennt waren. Die Vagi wurden nicht durchtrennt, da ihre Denervierung eine mögliche Beeinflussung der Herzschlagfrequenz zur Folge gehabt hätte. Nach beidseitiger Durchtrennung der Sinus- und Aortennerven wurde eine Minimalzeit von 15 - 20 min benötigt, bis der arterielle Druck sich wieder stabilisiert hatte.

Für die statistische Auswertung wurden die Absolutwerte für den systolischen und diastolischen Druck während eines Zeitraums von 25 s vor, während und nach der Reizphase gemittelt. Die Mittelwerte der arteriellen Blutdrucke bei den Tieren mit denervierten Sinus- und Aortennerven wurden mit den Tieren mit intakten Nerven verglichen. Die arteriellen Blutdrucke vor Beginn der Reizung waren bei den Tieren mit intakten und durchtrennten Sinus- und Aortennerven nicht signifikant verschieden (systolischer Druck: $P = 0.15$, diastolischer Druck: $P = 0.3$, $n = 11$, siehe Tab. 7). Bei der Reizung des Plexus mesentericus war der Anstieg des systolischen Druckes signifikant größer bei den Tieren mit durchtrennten Sinus- und Aortennerven, verglichen mit den intakten Tieren ($P = 0.0008$, $n = 11$). Der Anstieg des diastolischen Druckes war bei den denervierten Tieren ebenfalls größer als bei den intakten Tieren ($P < 0.0002$, $n = 11$, siehe Tab. 7).

		A CONTROL			B AFTER SINO-AORTIC DENERVATION		
		Pre Stim.	Stim.	Post Stim.	Pre Stim.	Stim.	Post Stim.
SYSTOLIC P_a (kPa)	$\bar{x}$	21.3	25.2	21.9	22.9	30.3	22.1
	$\pm$ sm	0.30	0.4	0.3	0.95	1.2	1.2
	n	11	11	11	11	11	11
A vs B	P				0.15	0.0008	0.3
DIASTOLIC P_a (kPa)	$\bar{x}$	16.9	20.0	16.9	17.0	24.3	16.5
	$\pm$ sm	0.4	0.3	0.4	0.7	0.7	0.8
	n	11	11	11	11	11	11
A vs B	P				0.3	$<$0.0002	0.3

Tabelle VII: Zusammenstellung der systolischen und diastolischen Blutdruckantworten bei elektrischer Reizung des Plexus mesentericus mit intakten und durchtrennten Sinus- und Aortennerven.
Pre Stim. = vor der Reizung; Stim. = während der Reizung; Post Stim. = nach der Reizung. Die unterstrichenen P-Werte bedeuten statistisch signifikante Werte.

In der Kontrollgruppe kommt es bereits 5 s nach Reizbeendigung zur Rückkehr des Blutdruckes auf die Werte vor der Reizung, während in der Gruppe der denervierten Versuchstiere dafür 15 s benötigt wird.

Die Reizungen des Plexus mesentericus führten zu folgenden Veränderungen der Herzfrequenz:

Bei den Kontrolltieren, d.h. bei den Tieren mit intakten Sinus- und Aortennerven betrug die mittlere Herzfrequenz 210 $\pm$ 6.8 min^{-1} (n = 12), bei den Tieren mit durchtrennten Sinus- und Aortennerven betrug die mittlere Herzfrequenz 170 $\pm$ 7.9 min^{-1} (n = 6) und ist damit um 40 min^{-1} geringer als bei den Kontrolltieren. Bei beiden Gruppen von Versuchstieren war innerhalb der ersten 15 s vom Beginn der Reizung an ein Anstieg in der Herzschlagfrequenz zu beobachten. Bei der Gruppe der Kontrolltiere betrug der Anstieg der Herzfrequenz nach 15 s + 5 $\cdot$ min^{-1} (von 210 $\pm$ 6.8 auf 215 $\pm$ 8.0 min^{-1}). In der Gruppe mit durchtrennten Sinus- und Aortennerven betrug der Anstieg der Herzfrequenz + 12 min^{-1} (von 170 $\pm$ 7.9 auf 182 $\pm$ 3.3 min^{-1}). Bei den denervierten Tieren kehrte die Herzfrequenz nach 25 s wieder auf den Kontrollwert zurück, während sie bei der Gruppe der Kontrolltiere um 36 min^{-1} (174 $\pm$ 12.9 min^{-1}) gegenüber den Kontrollwerten geringer war.

Nach Beendigung der Reizung trat eine Verminderung der Herzfrequenz bei beiden Gruppen von Versuchstieren auf. In der Kontrollgruppe betrug die Abnahme etwa 65 min^{-1} (145 $\pm$ 16.6 min^{-1}), verglichen mit den Kontrollwerten (210 $\pm$ 6.8 min^{-1}). Bei der Gruppe der denervierten Versuchstiere betrug die Abnahme der Herzfrequenz nach Beendigung der Reizung nur 14 min^{-1} (156 $\pm$ 7.8 min^{-1}), verglichen mit den Kontrollwerten (170 $\pm$ 7.9 min^{-1}). Bei beiden Gruppen von Versuchstieren war die Herzfrequenz 25 s nach Beendigung der Reizung noch nicht wieder vollständig auf den Kontrollwert zurückgekehrt.

In der Abb. 29 werden die mittleren Änderungen des Atemzugvolumens (Quotient aus Atemzugvolumen bei Reizung und Kontrollwert) für jeweils 10 Atemzüge während der Reizperiode und der poststimulatorischen Periode dargestellt. Während der ersten beiden Atemzüge nach Beginn der Reizung war das Atemzugvolumen gegenüber den Kontrollwerten bei den intakten und bei den denervierten Versuchstieren verkleinert. Die Abnahme des Atemzugvolumens war in beiden Gruppen von Versuchstieren nahezu identisch ($P = 0.3$). Vom fünften Atemzug der Reizperiode stieg das Atemzugvolumen über den Kontrollwert hinaus an. Aus der Abb. 29 ist eine größere Steigerung des Atemzugvolumens bei den denervierten Versuchstieren, verglichen mit den Kontrolltieren, zu entnehmen. Ein Vergleich der letzten fünf Atemzüge während der Reizung zeigt jedoch, daß die mittleren Änderungen des Atemzugvolumens zwischen beiden Gruppen nicht signifikant verschieden sind ($P = 0.12$, $n = 10$ bzw. 11). Nach Beendigung der Reizung kehrte das Atemzugvolumen langsam innerhalb einer Periode von 10 Atemzügen auf den Kontrollwert zurück. Da die Abnahme des Atemzugvolumens während der Reizung in der initialen Phase bei beiden Gruppen von Versuchstieren nahezu identisch war, wurde eine Untersuchung der Änderungen der Atemfrequenz und des Atemminutenvolumens nur in der Phase des vergrößerten Atemzugvolumens, d.h. in der späteren Phase der Reizung durchgeführt.

Bei intakten Sinus- und Aortennerven betrug die Atemfrequenz vor der Reizung durchschnittlich $21 \pm 2\ min^{-1}$. Während der Reizung stieg die Atemfrequenz auf $25 \pm 1.7\ min^{-1}$ ($+ 4\ min^{-1}$). Bei der Gruppe mit durchtrennten Sinus- und Aortennerven stieg die Atemfrequenz während der Reizung von 20.5 ± 1.4 auf $31 \pm 2.3\ min^{-1}$ ($+ 10.5\ min^{-1}$) an. Bei den Tieren mit durchtrennten Sinus- und Aortennerven war die Steigerung der Atemfrequenz signifikant größer als bei den Tieren mit intakten Nerven ($P = 0.03$, $n = 11$). Nach Beendigung der Reizung kehrte die Atemfrequenz bei beiden Gruppen von Versuchstieren auf den Ausgangswert zurück.

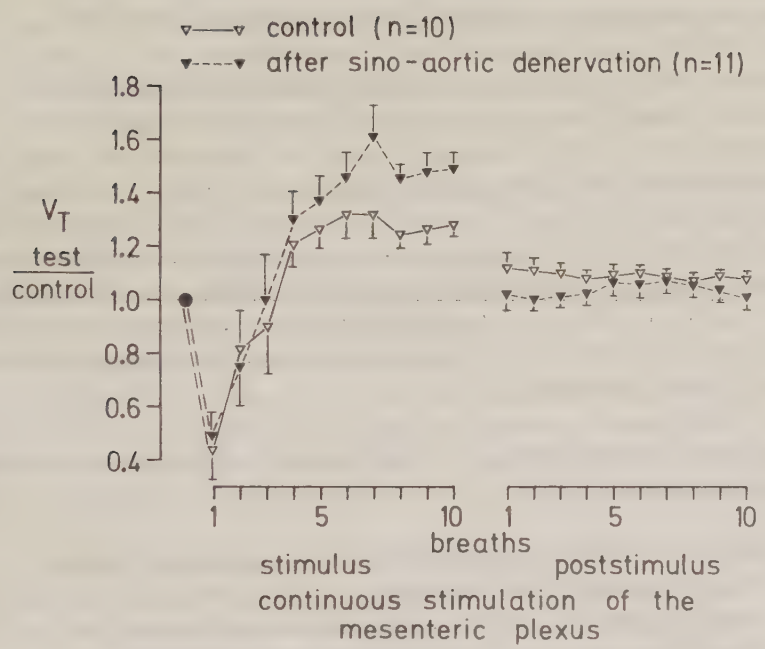


Abb. 29: Relative Änderungen des Atemzugvolumens bei elektrischer Reizung des Plexus mesentericus vor und nach bilateraler Durchtrennung der Aorten- und Carotissinusnerven. Die Reizspannung variierte zwischen 4.0 und 6.0 V, die Reizfrequenz zwischen 10 und 20 Imp · s^{-1} und die Impulsdauer betrug 2 ms. Dargestellt sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) mit ihren mittleren Fehlern ($\pm$ sm), die Verhältnisse Test/Kontrolle des Atemzugvolumens. Die Verminderung des Atemzugvolumens zu Beginn der Reizung wurde durch die bilaterale Durchtrennung der Aorten- und Carotissinusnerven nicht beeinflußt.

Bei der Gruppe mit intakten Sinus- und Aortennerven betrug das Atemminutenvolumen bei Kontrollbedingungen 441.0 $\pm$ 53.8 ml·min^{-1}. Während der Reizung stieg das Atemminutenvolumen auf 676.5 $\pm$ 72.2 ml · min^{-1} (+ 235.5 ml · min^{-1}). Bei der Gruppe von Versuchstieren mit durchtrennten Sinus- und Aortennerven stieg das Atemminutenvolumen während der Reizung von 430.6 $\pm$ 40.6 auf 983.3 $\pm$ 109.6 ml · min^{-1} (+ 552.7 ml · min^{-1}) an. Bei der Gruppe der denervierten Versuchstiere war der Anstieg des Atemminutenvolumens signifikant größer als bei der Gruppe der Kontrolltiere ($P = 0.03$, $n = 11$). Bei beiden Gruppen von Versuchstieren wurde der Kontrollwert für das Atemminutenvolumen nach etwa 10 Atemzügen wieder erreicht.

Ergebnisse dieser Gruppe von Experimenten lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Bei kontinuierlicher elektrischer Reizung des Plexus mesentericus war der Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdruckes bei den Versuchstieren mit durchtrennten Sinus- und Aortennerven größer als bei der Gruppe der Kontrolltiere.

2. Bei beiden Gruppen von Versuchstieren trat zu Beginn der Reizung des Plexus mesentericus ein initialer Anstieg in der Herzfrequenz auf. In der post stimulatorischen Phase trat bei den Kontrolltieren eine wesentlich größere Bradycardie als bei den denervierten Tieren auf.

3. Bei beiden Gruppen von Versuchstieren kam es während der Reizung des Plexus mesentericus zu einer initialen Verminderung des Atemzugvolumens. Dieser folgte eine Steigerung. Am Ende der Reizperiode kam es bei den denervierten Tieren zu einer größeren Zunahme der Atemfrequenz und des Atemminutenvolumens als bei den Kontrolltieren.

3.6 Der Einfluß der Nieren auf die Kreislauf- und Atmungswirkungen der elektrischen Reizung des Plexus mesentericus

3.6.1 Kreislauf- und Atmungswirkungen bei Reizung des Plexus mesentericus vor und nach Durchtrennung der Nierennerven

Um die Rolle der Nierennerven zu verstehen, die diese bei der elektrischen Reizung des Plexus mesentericus spielen, wurden Experimente in der folgenden Weise durchgeführt: An acht Katzen, deren Sinus- und Aortennerven durchtrennt waren, wurden die Änderungen der Atmungs- und Kreislaufparameter als Folge der elektrischen Reizung des Plexus mesentericus untersucht. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen wurden als Kontrollwerte betrachtet. Sechs Katzen wurden beidseitig die Nierennerven durchtrennt und die elektrische Reizung des Plexus mesentericus wiederholt. Die erhaltenen Ergebnisse wurden mit den Kontrollergebnissen verglichen.

Mit intakten Nierennerven vor der Reizung des Plexus mesentericus betrugen die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte 22.9 $\pm$ 0.9 kPa und 17.6 $\pm$ 0.6 kPa. Nach Denervierung der Nierennerven betrugen sie 19.3 $\pm$ 0.4 kPa (systolisch) und 15.8 $\pm$ 0.4 kPa (diastolisch). Auf Grund der Variation der Kontrollwerte wurde die Differenz zwischen Meßwert bei Reizung und der Kontrolle in beiden Gruppen von Experimenten miteinander verglichen. Die Ergebnisse werden in der Abb. 30 dargestellt.

Die elektrische Reizung des Plexus mesentericus bei Tieren mit intakten Nierennerven führte zu einem maximalen systolischen Blutdruckanstieg um + 8.0 $\pm$ 0.8 kPa und zu einem maximalen diastolischen Anstieg um + 5.7 $\pm$ 0.7 kPa. Nach Durchtrennung der Nierennerven führte die elektrische Reizung des Plexus mesentericus zu einem maximalen systolischen Anstieg um + 5.6 $\pm$ 0.5 kPa und zu einem diastolischen Anstieg um + 4.2 $\pm$ 0.4 kPa. Nach Vergleichen mit der Kontrollgruppe (d.h. mit intakten Nierennerven) war die Verminderung des systolischen Blutdruckanstieges

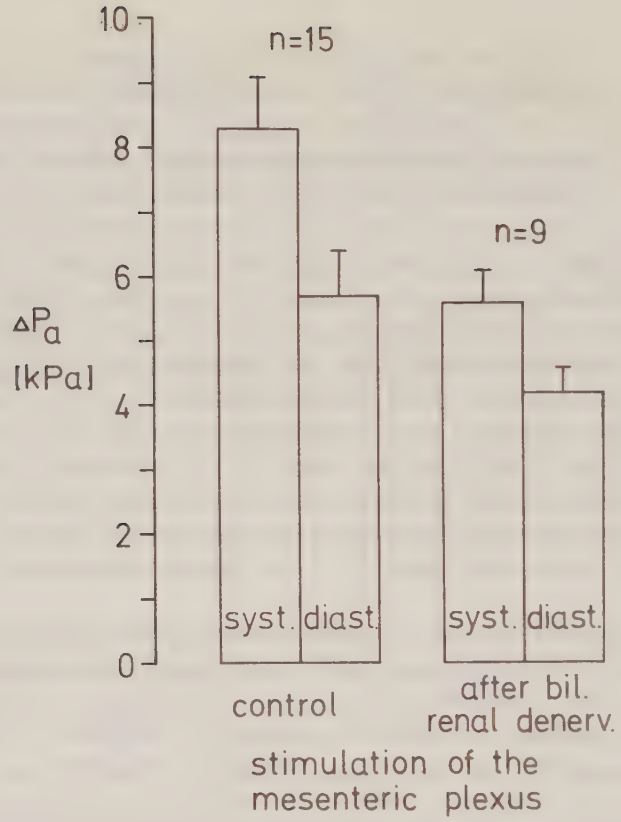


Abb. 30: Quantitative Auswertung des Blutdruckes während elektrischer Reizung des Plexus mesentericus vor (control) und nach bilateraler Nierennervendenervierung (after Bil. renal denerv.). Die Reizparameter betrugen zwischen 4 und 6 V; die Reizfrequenz 5 - 20 Imp · s^{-1} bei einer Impulsdauer von 2.0 ms. Die Daten stellen Mittelwerte ($\bar{x}$) der Differenzen der systolischen (syst) und diastolischen (diast) Blutdruckwerte in der Phase vor und während der elektrischen Reizung mit den mittleren Fehlern des Mittelwertes ($\pm$ sm) dar. n = Anzahl der Beobachtungen. Nach bilateraler Denervierung der Nieren führte die elektrische Reizung des Plexus mesentericus einen verminderten systolischen Blutdruckanstieg (P=0.016).

nach Durchtrennung der Nierennerven statistisch signifikant ($P = 0.016$; $n = 9$). Die Verminderung des diastolischen Blutdruckanstieges ist aber nicht signifikant ($P = 0.07$; $n = 9$). Bei beiden Gruppen kehrte nach Reizende der arterielle Blutdruck innerhalb von 25 s wieder auf seinen Wert vor der Reizung zurück.

Die quantitative Analyse der Herzfrequenz in dieser Versuchsserie führte zu folgendem Resultat: Bei den Tieren mit intakten Nierennerven kam es zu Beginn der Reizung des Plexus mesentericus zu einer Erhöhung der Herzfrequenz. Der maximale Anstieg betrug 8 % (von 170 auf 182 min^{-1}). In der späteren Phase der Reizung kehrte die Herzfrequenz fast auf den Wert vor der Reizung zurück. Nach Durchtrennung der Nierennerven andererseits blieb die Herzfrequenz auch während der Reizung fast unverändert.

Nach Beendigung der Reizung des Plexus mesentericus mit intakten Nierennerven kam es zu einer Erniedrigung der Herzschlagfrequenz unter den Wert bei Kontrollbedingungen vor der Reizung. Die maximale Erniedrigung betrug etwa 16 % bei den Tieren mit intakten Nierennerven, während sie nach durchgeführter Denervierung der Nieren nur 9 % betrug. Die weniger ausgeprägte Absenkung der Herzfrequenz nach Denervierung der Nierennerven war signifkant ($P = 0.004$; $n = 6$). Selbst 25 s nach Reizende kam in beiden Gruppen die Herzfrequenz nicht auf den Wert vor der Reizung zurück.

Die Änderungen der Atmungsparameter bei elektrischer Reizung des Plexus mesentericus unterschieden sich nicht signifikant vor und nach Durchtrennung der Nierennerven, verglichen mit den Kontrollwerten (d.h. vor der Reizung). (Atemzugvolumen: $P = 0.44$; Atemfrequenz: $P = 0.4$; Atemminutenvolumen: $P = 0.56$; $n = 9$).

Zusammenfassung der Ergebnisse dieser Experimente:

1. Nach Durchtrennung der Nierennerven war die Höhe des Anstiegs im systolischen Blutdruck bei elektrischer Reizung des Plexus mesentericus signifkant niedriger als bei der Kontrollgruppe, d.h. mit intakten Nierennerven. Die Änderungen in der diastolischen Blutdruckantwort waren nicht statistisch signifikant.

2. Bei den Tieren mit intakten Nierennerven erhöhte sich die Herzfrequenz während der Reizung des Plexus mesentericus; bei den nierendenervierten Tieren blieb die Frequenz nahezu unverändert. In beiden Gruppen kam es in der Zeit nach der Reizung zu einer Erniedrigung der Herzfrequenz. Diese war in der Gruppe mit denervierten Nieren weniger ausgeprägt.

3. Die Veränderung im Atemvolumen, der Atemfrequenz und im Atemminutenvolumen waren bei beiden Gruppen (vor und nach Durchtrennung der Nieren während elektrischer Reizung des Plexus mesentericus) gleich.

3.6.1.1 Die Aktivität der efferenten Nierennerven bei elektrischer Reizung des Plexus mesentericus und des abdominalen Vagus

Die Experimente die im vorhergehenden Kapitel vorgestellt wurden, deuteten auf eine Beteiligung der Nierennerven bei den Änderungen des arteriellen Blutdruckes (insbesondere des systolischen Druckes) während der elektrischen Reizung des Plexus mesentericus hin. Um dies zu prüfen, wurde die Aktivität der efferenten Nierennerven bei vier künstlich beatmeten und mit Flaxedil paralysierten Katzen abgeleitet und zusammen mit dem arteriellen Blutdruck registriert. Änderungen in der Aktivität der linken Nierennerven wurden bei elektrischer Reizung des Plexus mesentericus (zentrales Ende) (6.0 V; 40 Imp · s^{-1}; 2.0 ms; 0.2 s Impulssalvenlänge) und des durchtrennten zentralen Endes des abdominalen Vagus (links) untersucht. Kurzzeitige elektrische Reizung (0.2 s Impulssalven) des Plexus mesentericus führte zu einem Anstieg in der integrierten Aktivität der efferenten Nierennerven (Abb. 31 A). Weitere Analyse dieser Registrierung mit höherer Zeitauflösung zeigt eine initiale Hemmung der efferenten Aktivität, gefolgt von einer deutlichen Steigerung der Aktivität der efferenten Nierennerven.

Die Phase der gesteigerten Nierennervenaktivität dauerte etwa 0.5 s. Der Erregungsphase schließt sich eine Zeit mit verminderter efferenter Aktivität an. Wie aus der Abb. 31 B entnommen werden kann, führt die Reizung des Plexus mesentericus mit Einzelimpulsen zu einer initialen Hemmung der efferenten Nierenaktivität mit einer Latenzzeit von etwa 20 ms. Die Hemmphase dauerte dann etwa 50 ms an. Anschließend war eine Zunahme der Nierennervenaktivität, die etwa 90 ms andauerte.

Die Latenzzeit für die Erregungsphase der Nierennerven dauerte also etwa 120 ms. Vergleichbare Reizungen des abdominalen Vagus führten weder zu einer deutlichen Hemmung noch zu einer Erregung in der Nierennervenaktivität. Zusammenfassend läßt sich

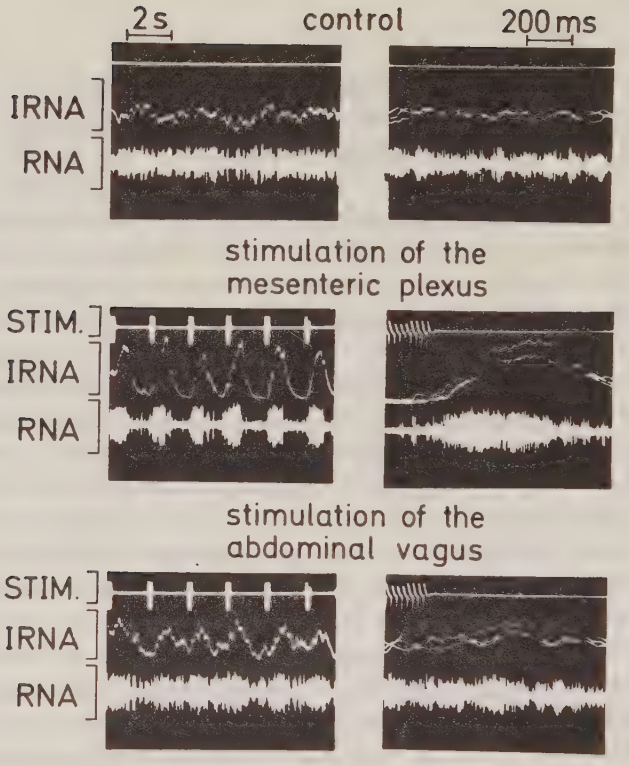

2 s
control
200 ms
IRNA
RNA
stimulation of the
mesenteric plexus
STIM.
IRNA
RNA
stimulation of the
abdominal vagus
STIM.
IRNA
RNA

Abb. 31 A

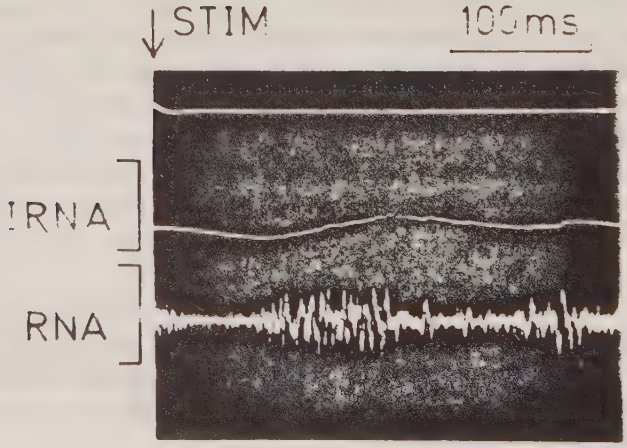

STIM
100 ms
IRNA
RNA

Abb. 31 A: Oszillographische Aufzeichnungen der Aktivität der efferenten Nierennerven bei kurzer elektrischer Reizung des Plexus mesentericus und des abdominalen N. vagus bei einer narkotisierten, paralysierten und künstlich beatmeten Katze. Es bedeuten: IRNA = integrierte Aktivität des efferenten Nierennervens. Die Zeitkonstante für den Integrator war 200 ms. RNA = Aktivität des Nierennervens. Stim = Reizung. Die Parameter waren: 6 V; 40 Imp · s^{-1}; Impulssalven 200 ms. Die Aufzeichnungen der rechten Seite gleichen denen der linken Seite, aber die Aufzeichnungen wurden bei einer schnelleren Ablenkung dreimal übereinander geschrieben. Bei Reizung des Plexus mesentericus findet sich ein Anstieg der Aktivität der efferenten Nierennerven., bei Reizung des abdominalen Vagus war ein solcher Anstieg jedoch nicht feststellbar.

Abb. 31 B: Oszillographische Registrierung der Aktivität der efferenten Nierennerven bei Reizung des Plexus mesentericus mit einem Einzelimpuls. Reizparameter waren 6 V, 2 ms. IRNA = integrierte Aktivität der Nierennerven ; RNA = efferente Aktivität des Nierennervens. Initial gab es eine Hemmung der Aktivität der Nierennerven und danach folgte eine Erregung der Aktivität.

sagen, daß elektrische Reizung des Plexus mesentericus mit kurzer Latenzzeit zu einer initialen Hemmung der efferenten Nierennervenaktivität führt, an diese Hemmphase schließt sich eine Phase mit deutlicher Erregungszunahme an.

Andererseits führte die Reizung des abdominalen Vagus jedoch nicht zu deutlichen Änderungen in der Aktivität der efferenten Nierennerven.

3.6.2 Kardiovaskuläre und respiratorische Wirkungen der elektrischen Reizung des Plexus mesentericus nach bilateralem Abklemmen der Nierengefäße

In dieser Gruppe von Experimenten dienten die Ergebnisse, die an Katzen mit durchtrennten Sinus- und Aortennerven gewonnen wurden, als Kontrollwerte. Die Ergebnisse, die nach bilateralem Abklemmen der Nierengefäße erhalten wurden, wurden mit diesen Kontrollwerten verglichen.

Vor Abklemmen der Nierengefäße betrug in der Kontrolle der systolische und der diastolische Blutdruck 22.9 $\pm$ 0.9 bzw. 17.6 $\pm$ 0.6 kPa. Nach Abklemmen der Nierengefäße war der systolische Blutdruck 4.1 kPa (18.8 $\pm$ 0.6 kPa) und der diastolische Blutdruck 3.0 kPa (14.6 $\pm$ 0.8 kPa) weniger als in der Kontrollgruppe. Die Abnahme des arteriellen Blutdruckes nach bilateralem Abklemmen der Nierengefäße war statistisch signifikant, verglichen mit der Kontrollgruppe (systolischer Druck: $P = 0.001$; diastolischer Druck: $P = 0.01$; $n = 13$). Für die quantitative Analyse der durchgeführten Experimente wurde die Differenz des arteriellen Blutdruckes während der Reizung und in der Zeit vor der Reizung für beide Versuchsgruppen gebildet. Die Ergebnisse

werden in Abb. 32 dargestellt. Die Reizung des Plexus mesentericus vor Abklemmen der Nierengefäße führte zu einem Anstieg des systolischen Druckes um + 8.0 ± 0.8 kPa und des diastolischen Blutdruckes um + 5.7 ± 0.7 kPa. Elektrische Reizung des Plexus mesentericus nach Abklemmen der Nierengefäße führte zu einem Anstieg des systolischen Druckes um + 2.6 ± 0.4 kPa und des diastolischen Blutdruckes um 2.8 ± 0.5 kPa. Die verminderte Blutdrucksteigerung nach Abklemmen der Nierengefäße war signifikant verglichen mit der Kontrollgruppe (systolischer Druck: $P < 0.0002$; diastolischer Druck: $P = 0.0002$; $n = 13$). Um die Reversibilität des Abklemmens zu untersuchen, wurden in vier Experimenten der Plexus mesentericus nach Entfernung der Nierengefäßklemmen wiederholt. Bei diesen Experimenten stieg der systolische Blutdruck um 6.1 ± 1.3 kPa und der diastolische Druck um 5.0 ± 1.0 kPa.

Die Reversibilität des Abklemmens zeigt, daß die Nieren nicht funktionell geschädigt wurden.

Vor Abklemmen der Nierengefäße betrug die mittlere Herzschlagfrequenz vor Beginn der Reizung 170 ± 7.9 min^{-1}, während die Herzschlagfrequenz nach Abklemmen der Nierengefäße 277 ± 4.4 min^{-1} betrug. Das Abklemmen der Nierengefäße führte also zu einem Anstieg der Herzschlagfrequenz um 107 min^{-1}. Dieser Anstieg in der Herzschlagfrequenz ist signifikant, verglichen mit der Kontrollgruppe ($P = 0.0002$; $n = 6$). Bei der quantitativen Analyse der Ergebnisse wurde die Herzschlagfrequenz während der Reizung durch die Kontrollherzschlagfrequenz in Intervallen von 5 s in beiden Gruppen (mit und ohne abgeklemmte Nierengefäße) dividiert.

In der Kontrollgruppe (d.h. mit intakten Nierengefäßen) betrug der Anstieg der Herzschlagfrequenz während der elektrischen Reizung des Plexus mesentericus um 8 %. In der späteren Phase der Reizung war die Herzschlagfrequenz nahezu auf den Kontrollwert zurückgekehrt. Nach Abklemmen der Nierengefäße wurde während

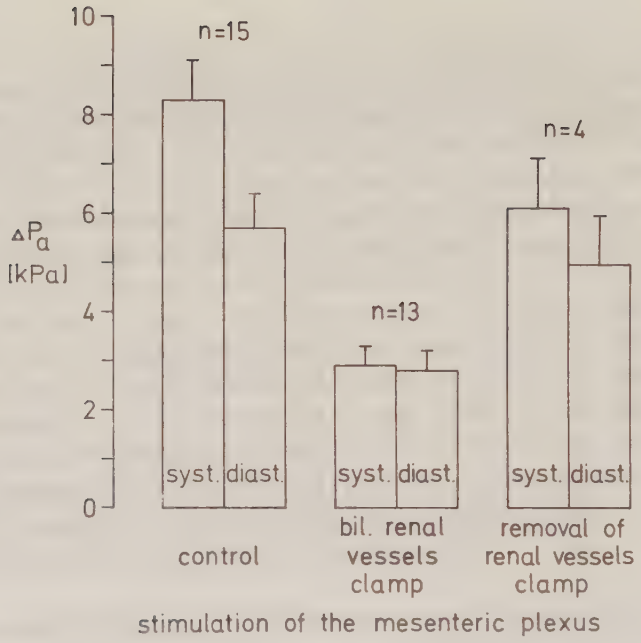


Abb. 32: Vergleich der Veränderungen des arteriellen Druckes nach bilateraler renaler Gefäßabklemmung während der Reizung des Plexus mesentericus. Die Daten, die hier gezeigt werden, sind Mittelwerte der Differenz (Stim - Prestim) des systolischen und diastolischen Druckes (Pa kPa) mit dem mittleren Fehler (± sm). Nach bilateraler Abklemmung der Nierengefäße findet man eine signifikante Erniedrigung des arteriellen Druckes (systolisch : $P_{.} = 0.0002$; diastolisch : $P = 0.0002$; unpaariger "t" Test). Nach Öffnung der renalen Gefäße kam es zu einer teilweisen Erholung der Antwort des arteriellen Druckes während der Reizung des Plexus mesentericus.

der Reizung fast keine Änderung der Herzschlagfrequenz festgestellt. Während der Nachreizphase wurde bei der Kontrollgruppe eine Abnahme der Herzschlagfrequenz um 9 % gemessen. Nach Abklemmen der Nierengefäße wurde im Anschluß an die Reizung kein Abfall der Herzschlagfrequenz beobachtet.

In der Kontrollgruppe (d.h. mit intakten Nierengefäßen), betrug das Atemzugvolumen und die Atemfrequenz in der Phase vor der Reizung 19.0 $\pm$ 1.1 ml bzw. 23.0 $\pm$ 0.7 min^{-1}. Das Atemminutenvolumen betrug 428 $\pm$ 29.7 ml $\cdot$ min^{-1}.

Das Abklemmen der Nierengefäße führte zu einer Verminderung des Atemzugvolumens um 9.5 % (auf 17.2 $\pm$ 1.6 ml) und der Atemfrequenz um 4 % (auf 22.0 $\pm$ 0.7 min^{-1}). Das Atemminutenvolumen verminderte sich auf 380 $\pm$ 26.8 ml $\cdot$ min^{-1}, das sind 48 ml $\cdot$ min^{-1} oder 11 % weniger als in der Kontrollgruppe. Bei der quantitativen Auswertung wurden wegen der Variationen in den Kontrollwerten die Verhältnisse von Test zu Kontrollwert für die Atmungsparameter gebildet. Bei elektrischer Reizung des Plexus mesentericus unterschieden sich die Änderungen in den Atmungsparametern nicht signifikant vor und nach Abklemmen der Nierengefäße, verglichen mit den jeweiligen Kontrollwerten (Atemzugvolumen $P = 0.42$; Atemfrequenz $P = 0.56$; Atemminutenvolumen $P = 0.5$; $n = 13$).

Zusammenfassend läßt sich zu den Ergebnissen dieser Gruppe von Experimenten folgendes feststellen: 1. Abklemmen der Nierengefäße führt zu einem signifikanten Abfall des systolischen und diastolischen Blutdruckes. 2. Reizung des Plexus mesentericus führt bei abgeklemmten Nierengefäßen zu einer Verminderung im Anstieg des Blutdruckes. 3. In der Kontrollgruppe tritt in der initialen Phase der Reizung ein Anstieg in der Herzschlagfrequenz auf. In der poststimulatorischen Periode wurde ein Abfall der Herzschlagfrequenz beobachtet. Nach Ab-

klemmen der Nierengefäße wurde keine Änderung der Herzschlagfrequenz während der Reizperiode und in der poststimulatorischen Periode beobachtet. 4. Die Atemantworten bei elektrischer Reizung des Plexus mesentericus waren vor und nach Abklemmen der Nierengefäße nicht voneinander verschieden.

3.6.3 Änderung der Plasmareninaktivität bei elektrischer Reizung des Plexus mesentericus

Die Ergebnisse, die in den vorangegangenen Kapiteln vorgestellt wurden, führten zu der Annahme, daß die Reizung des Plexus mesentericus zu einer Ausschüttung von vasoaktiven Substanzen aus der Niere führte. Aus diesem Grunde wurden in 6 Katzen mit durchtrennten Sinus- und Aortennerven die Plasmareninaktivität des Nierenvenenblutes vor und während der elektrischen Reizung des Plexus mesentericus (6 V; 10 - 20 Imp $\cdot s^{-1}$ und 2.0 ms) gemessen. Die Plasmareninaktivität betrug unter Kontrollbedingungen zwischen 39.6 und 98.6 Angiotensin I ng $\cdot ml^{-1} \cdot hr^{-1}$, der Mittelwert betrug 68.9 $\pm$ 9.1 Angiotensin I ng $\cdot ml^{-1} \cdot hr^{-1}$. Der systolische und diastolische arterielle Blutdruck betrug 21.8 $\pm$ 0.8 bzw. 17.3 $\pm$ 0.6 kPa. Während der elektrischen Reizung des Plexus mesentericus stieg die Plasmareninaktivität an. Der mittlere Anstieg betrug 130 $\pm$ 12.6 Angiotensin I ng $\cdot ml^{-1} \cdot hr^{-1}$ (+ 61.6 Angiotensin I ng $\cdot ml^{-1} \cdot hr^{-1}$). Verglichen mit dem Kontrollwert war der Anstieg der Plasmareninaktivität hoch signifikant ($P = < 0.0002$; $n = 7$). Die Ergebnisse sind in Abb. 33 dargestellt.

Gemeinsam mit dem Anstieg der Plasmareninaktivität verlief der Anstieg im systolischen und diastolischen Blutdruck während der Reizperiode. Der Anstieg des systolischen Blutdruckes betrug + 9 kPa (von 21.8 $\pm$ 0.8 auf 30.8 $\pm$ 0.9 kPa) und der Anstieg

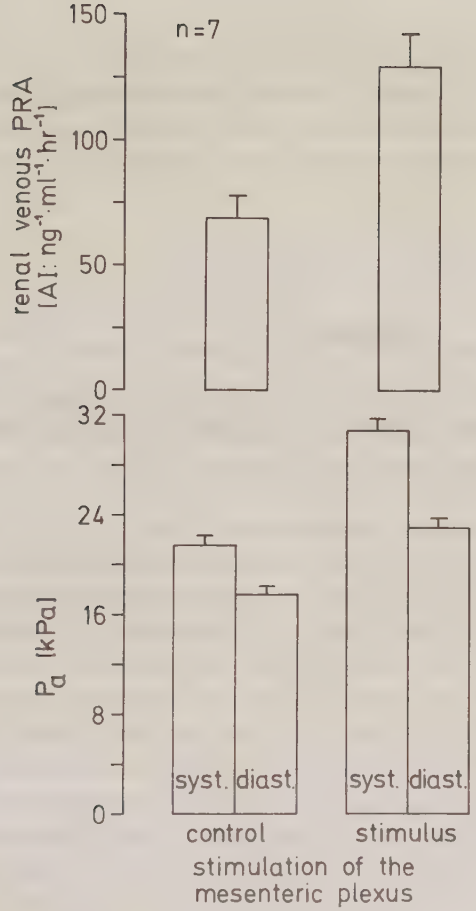


Abb. 33: Quantitative Analyse der Reninaktivität im nierenvenösen Plasma (PRA), ausgedrückt als Angiotensin I $ng^{-1} \cdot ml^{-1} \cdot hr^{-1}$ und des arteriellen Druckes (Pa kPa) während der elektrischen Reizung des Plexus mesentericus. Die Daten sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) mit den mittleren Fehlern ($\pm$ sm). n = Anzahl der Beobachtungen, erhalten von 7 Katzen. Während der Reizung findet man einen signifikanten Anstieg der Plasmareninaktivität ($P = < 0{,}0002$; n = 7; gepaarter "t" Test).

des diastolischen Blutdruckes betrug 5.7 kPa(von 17.3 ± 0.6 auf 23.0 ± 0.7 kPa). In der poststimulatorischen Periode wurde die Plasmareninaktivität nicht gemessen, um den Blutverlust im Hinblick auf den weiteren Versuchsablauf nicht zu groß werden zu lassen.

3.6.4 Kardiovaskuläre und respiratorische Wirkungen der elektrischen Reizung des Plexus mesentericus nach Infusion von Angiotensin II Antagonisten

In dieser Gruppe von Experimenten sollte die Wirkung des Angiotensins bei den beobachteten Blutdruckänderungen durch Anwendung von 1-Sarkosin 8-Alanin Angiotensin II (Sarlasin), einem spezifischen Angiotensin II Antagonisten, untersucht werden. In 6 Katzen mit denervierten Carotissinus- und Aortennerven wurden die cardiovaskulären und die Atmungswirkungen bei kontinuierlicher elektrischer Reizung des Plexus mesentericus analysiert. Die Ergebnisse wurden als Kontrollwerte behandelt. Die Änderungen der Kreislauf- und Atmungsgrößen bei Reizung des Plexus mesentericus wurden nach Infusion von Sarlasin (Angiotensin II Antagonisten) mit den Kontrollwerten verglichen. Der Angiotensin II Antagonist wurde mit 3 - 6 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ ($\bar{x} = 5.5 \pm 0.8\ \mu g^{-1} \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$; n = 6) während eines Zeitraumes von 25 min infundiert. Das Volumen der infundierten Lösungen betrug zwischen 2 und 5 ml. Die Wirksamkeit des Angiotensin II Antagonisten wurde wie folgt bestimmt: Vor der Infusion wurde die Blutdruckantwort auf intravenöse Infusion von 0.5 $\mu g \cdot ml^{-1}$ Angiotensin II und 2 $\mu g \cdot ml^{-1}$ Norepinephrin aufgezeichnet. Nach Infusion des Angiotensin II Antagonisten wurde die gleiche Dosis Angiotensin und Norepinephrin wiederum infundiert. Wie aus der Abb. 34 ersichtlich, war die Pressorwirkung von Angiotensin II nahezu vollständig nach Infusion

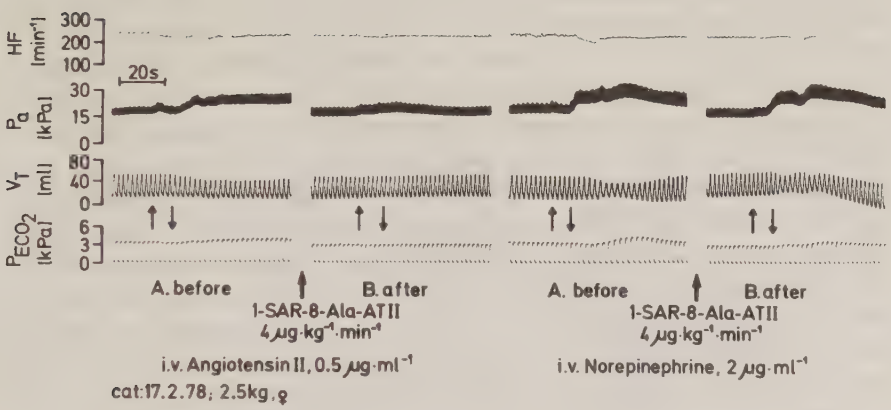


Abb. 34: Registrierbeispiel für die Blockierung der Blutdruckantwort bei intravenöser Injektion von 1 ml Angiotensin II (0.5 µg · ml^{-1}) nach 25minutiger i.v. Dauerinfusion von Sarlasin (1-SAR-8-Ala-AT II), einem spezifischen Angiotensin II (linke Bildhälfte). In der rechten Bildhälfte wird bei dem gleichen Versuchstier gezeigt, daß die Blutdruckantwort bei Injektion von 1 ml Noradrenaline (2 µg · ml^{-1}) durch die Dauerinfusion von Sarlasin nicht beeinflußt wird. Der Beginn (↑) und das Ende (↓) der Infusion von Angiotensin II und Noradrenalin ist durch Pfeile gekennzeichnet.

des Antagonisten blockiert, während der Blutdruckanstieg nach Infusion von Norepinephrin nahezu unverändert war.

In der Kontrollgruppe betrug der systolische und diastolische Blutdruck in der Zeit vor der Reizung 18.1 ± 1.7 bzw. 13.9 ± 1.0 kPa. Nach Infusion des Angiotensin II Antagonisten betrug der systolische Blutdruck 17.0 ± 0.6 kPa und der diastolische Blutdruck 12.5 ± 0.6 kPa. Wegen der Variation der Kontrollwerte wurde die Differenz zwischen Meßwert bei Reizung und dem Kontrollwert in beiden Gruppen von Experimenten miteinander verglichen. Ergebnisse werden in der Abb. 35 dargestellt. In der Kontrollgruppe (d.h. vor Infusion des Angiotensin II Antagonisten) führte die Reizung des Plexus mesentericus zu einem Anstieg des systolischen Blutdruckes um + 9.4 ± 1.2 kPa und des diastolischen Blutdruckes um + 7.0 ± 1.1 kPa. Wiederholung der elektrischen Reizung nach Infusion des Antagonisten führte zu einem Anstieg des systolischen Blutdruckes um + 2.5 ± 0.8 kPa und des diastolischen Blutdruckes um + 2.7 ± 0.9 kPa. Verglichen mit der Kontrollgruppe war die Verminderung des Blutdruckanstieges nach Infusion des Angiotensin II Antagonisten statistisch signifikant (systolischer Blutdruck: $P = 0.0008$; diastolischer Blutdruck: $P = 0.018$; $n = 6$).

Systematische Änderungen der Herzschlagfrequenz wurden in dieser Gruppe von Experimenten nicht beobachtet.

Nach Infusion des Angiotensin II Antagonisten stieg die Atmungsfrequenz bei Kontrollbedingungen um 8 min^{-1} (auf 26.6 ± 1.4 min^{-1}, verglichen mit der Kontrollatemfrequenz von 18.5 ± 1.6 min^{-1}). Das Atemzugvolumen war jedoch um 4.0 ml (auf 18.2 ± 1.6 ml) im Vergleich zum Kontrollwert von 22.4 ± 1.2 ml verkleinert. Das Atemminutenvolumen stieg nach Infusion des Angiotensin II Antagonisten auf 486 ± 40.2 ml · min^{-1}, das entspricht 70.0 ml · min^{-1} mehr als unter Kontrollbedingungen (416 ± 38.6 ml · min^{-1}). Die

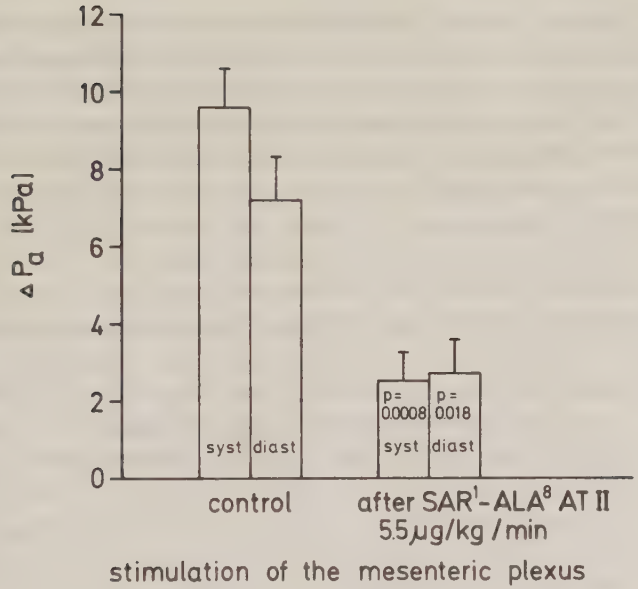


Abb. 35: Quantitative Auswertung der Blutdruckantwort bei elektrischer Reizung des Plexus mesentericus vor und nach der Infusion von Sar-8Ala-AT II (Angiotensin II Antagonisten). Die Daten sind Mittelwerte ($\bar{x}$) der Differenz (Reiz - Kontrolle); Δ Pa kPa) der systolischen (syst) und diastolischen (diast) Blutdruckwerte in der Phase vor und während der elektrischen Reizung mit ihren mittleren Fehlern des Mittelwertes ($\pm$ sm). Die Anzahl der Beobachtungen n = 6. Nach Infusion des Angiotensin II Antagonisten kommt es zur Verminderung des Blutdruckanstieges bei elektrischer Reizung des Plexus mesentericus.

elektrische Reizung des Plexus mesentericus führte zu keinen statistisch signifikanten Änderungen des Atemzugvolumens der Minutenventilation und der Atemfrequenz vor und nach Infusion des Angiotensin II Antagonisten (Atemzugvolumen: $P = 0.64$, Atemfrequenz: $P = 0.58$, Minutenventilation: $P = 0.3$, $n = 6$). Zusammenfassend läßt sich über diese Gruppe von Experimenten folgendes sagen:

1. Die Reizung des Plexus mesentericus führt zu einem signifikanten Anstieg in der Plasmareninaktivität der Nierenvenen.

2. Nach Infusion des spezifischen Angiotensin II Antagonisten tritt bei Reizung des Plexus mesentericus eine signifikant kleinere Steigerung des arteriellen Blutdruckes auf.

3. Die Atmungsantworten bei Reizung des Plexus mesentericus vor und nach Infusion des Angiotensin II Antagonisten waren nahezu identisch.

3.7 Respiratorische und kardiovaskuläre Veränderungen als Folge einer mechanischen Dehnung des Dünndarms

Die Experimente wurden an 4 Katzen durchgeführt. Der Dünndarm in der Nähe des Plexus mesentericus wurde mit Hilfe eines kleinen Ballons gedehnt. Der Intraluminaldruck wurde dabei auf einen Wert zwischen 5 und 8 kPa gebracht. Dabei wurde die Wirkung auf die elektrische Aktivität des N. phrenicus und der inspiratorischen Interkostalmuskulatur sowie auf das Atemzugvolumen und den arteriellen Blutdruck untersucht.

Ein Beispiel ist in der Abb. 36 wiedergegeben:

Die Steigerung des Intraluminaldruckes des Dünndarms führt zu einer Erniedrigung der Aktivität des N. phrenicus um etwa 67 %. Gleichzeitig kommt es dabei zu einer tonischen Erregung der inspiratorischen Interkostalmuskulatur und zu einem Atemstillstand in der Inspirationsphase des Atemzugvolumens. Die Aktivitätserniedrigung des N. phrenicus und die tonische Erregung der inspiratorischen Interkostalmuskulatur geht über zwei Atemzüge. Dann kommt es wieder zu einer rhythmischen Intercostalmuskelaktivität, die aber ungefähr 100 % über dem Wert vor der Druckerhöhung liegt. Trotz bleibender Druckerhöhung kehrt die Phrenicusaktivität wieder auf den Wert vor der Reizung zurück. Der arterielle Druck antwortet mit einer Erniedrigung, die etwa 13 Sekunden anhält und einer anschließenden Rückkehr auf den Wert vor der Reizung.

Die Wiederholung der Dünndarmdehnung mit durchtrenntem Plexus mesentericus führte zu keinen meßbaren Änderungen, weder von respiratorischen noch von kardiovaskulären Größen.

3.8 Der Einfluß der Splanchnikotomie auf die Kreislauf- und Atmungswirkungen der elektrischen Reizung des Plexus mesentericus

Um die Rolle des N. splanchnicus während der elektrischen Reizung des Plexus mesentericus zu untersuchen wurde experimentell in der folgenden Weise vorgegangen:

An 7 Katzen mit durchtrennten Sinus- und Aortennerven wurden die Veränderungen von Kreislauf- und Atmungsgrößen während der elektrischen Reizung des Plexus mesentericus registriert. Die

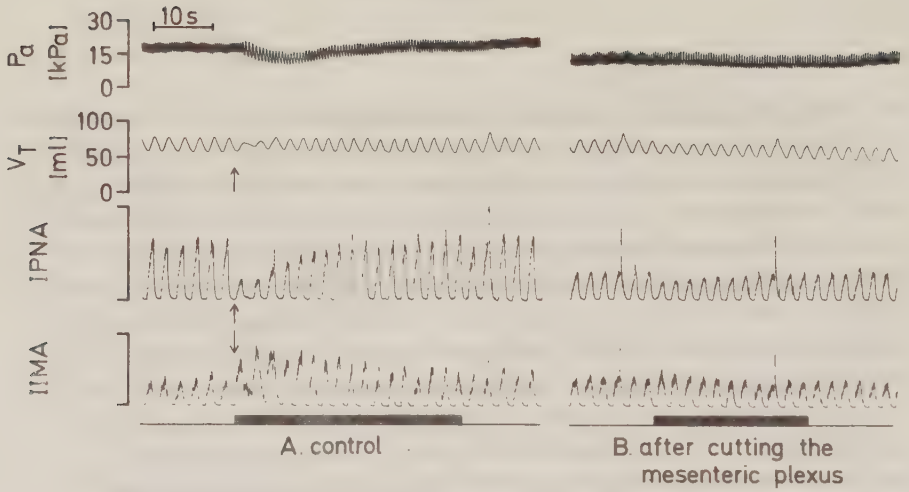


Abb. 36: Eine Originalaufzeichnung eines Experiments, das den Effekt der Dehnung des Dünndarms auf den arteriellen Blutdruck und die Atmung zeigt. Pa = arterieller Blutdruck in kPa; V_T = Atemzugvolumen in ml; (Inspiration oben). IPNA = integrierte Aktivität des N. phrenicus (Inspiration oben); IINA = integrierte inspiratorische Aktivität der Intercostalmuskulatur (Inspiration oben). Während der Dehnung des Dünndarms war ein initialer inspiratorischer Stillstand des Atemzugvolumens und eine Verkleinerung der Amplitude der Aktivität des N. phrenicus sowie eine tonische Erregung der inspiratorischen Aktivität der Intercostalmuskulatur feststellbar. Nachdem der Plexus mesentericus durchgeschnitten wurde, wurden diese Antworten nicht mehr beobachtet. Ebenso bemerkte man nach der Durchschneidung des Plexus mesentericus ein leichtes Absinken des arteriellen Druckes, der Amplitude der Aktivität des N. phrenicus sowie des Atemzugvolumens.

in dieser Weise gewonnenen Ergebnisse wurden als Kontrollwerte behandelt. Bei den gleichen Tieren wurde beidseitig eine cervicale Vagotomie vorgenommen, um den Beitrag der Nn. vagi bei den erhaltenen Antworten zu ermitteln.

Später wurde bei 6 Tieren zunächst eine einseitige (rechtsseitig) und anschließend eine beidseitige Splanchnikotomie durchgeführt. Unter diesen Bedingungen wurde die elektrische Reizung des Plexus mesentericus wiederholt.

Ein quantitative Analyse der Blutdruckantwort in dieser Gruppe der Experimente ergibt folgendes Resultat:

Nach einseitig durchgeführter Splanchnikotomie waren die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte vor der elektrischen Reizung 19 % bzw. 31 % niedriger als nach Vagotomie (systolischer Druck: P = 0.02; diastolischer Druck: P = 0.0027). Beidseitige Splanchnikotomie führte zu einer weiteren Absenkung des arteriellen Blutdrucks in der Phase vor der Reizung (systolischer Druck: - 28 %, P = 0.0012; diastolischer Druck: - 35 %, P = 0.0027). Da es nach Splanchnikotomie zu einer signifikanten Erniedrigung des arteriellen Blutdruckes in der Phase vor der elektrischen Reizung kam, wurden die Verhältnisse der systolischen und diastolischen Drucke für die Reizphase und für die Kontrolle vor der Reizung sowie für die Nachreizphase getrennt untersucht.

Man erkennt in der Abb. 37, daß die elektrische Reizung des Plexus mesentericus zu einem Anstieg des arteriellen Blutdruckes sowohl bei Katzen mit intaktem Vagus als auch in vagotomierten Katzen führt. Bei einseitiger Splanchnikotomie erhielt man als Resultat der elektrischen Reizung in 15 s nach Reizbeginn den maximalen Anstieg des systolischen Druckes und der diastolische Druck erreichte dabei sein Maximum ungefähr 20 s nach dem Beginn des Reizes. Auf der anderen Seite war im Falle der beidseitigen

Splanchnikotomie der Zuwachs im arteriellen Blutdruck als Folge der elektrischen Reizung des Plexus mesentericus vernachlässigbar klein (Abb. 37).

Für eine statistische Untersuchung wurden die Absolutwerte der systolischen und diastolischen Druckwerte über eine Zeit von 25 s während der Reizung und nach der Reizung des Plexus mesentericus gemittelt und mit den Werten vor der Reizung verglichen (Tab. 8).

In der Kontrollgruppe führte die elektrische Reizung des Plexus mesentericus zu einem Anstieg des systolischen Druckes von 22.9 ± 0.96 auf 30.3 ± 1.08 kPa (+ 7.4 kPa) und zu einem Anstieg des diastolischen Druckes von 16.1 ± 0.74 auf 21.8 ± 0.7 kPa (+ 5.7 kPa). Ein Vergleich mit den Werten vor der Reizung ergibt einen hochsignifikanten Anstieg des arteriellen Druckes (systolischer und diastolischer Druck: P = 0.0002, n = 11).

Bei beidseitiger Vagotomie führte eine wiederholte elektrische Reizung des Plexus mesentericus zu einem Anstieg des arteriellen Blutdruckes in gleicher Höhe. Der systolische Druck stieg um + 7.6 kPa (von 22.5 ± 1.08 auf 30.1 ± 1.16 kPa) während der diastolische Druck um + 5.3 kPa (von 17.0 ± 1.12 auf 22.3 ± 1.08 kPa) anstieg. Im Falle einseitiger Splanchnikotomie führte die elektrische Reizung des Plexus mesentericus dagegen zu einem mittleren Anstieg des arteriellen Blutdruckes um + 2.2 kPa (von 18.2 ± 1.4 kPa auf 20.4 ± 1.8 kPa). Der diastolische Wert stieg dabei um + 2.5 kPa (von 11.8 ± 0.88 auf 14.3 ± 1.3 kPa). Obwohl der arterielle Druckanstieg wesentlich niedriger war, ergab ein Vergleich mit dem Wert vor der Reizung einen signifikanten P-Wert (P = 0.02 systolischer Druck, P = 0.01 diastolischer Druck, n = 6, Tabelle 8).

Auf der anderen Seite gab es nach beidseitiger Splanchnikotomie keinen signifikanten Anstieg des arteriellen Blutdruckes während elektrischer Reizung des Plexus mesentericus (systolischer Druck: P = 0.34; diastolischer Druck: P = 0.12, n = 5, siehe Tabelle 8).

In allen Gruppen außer im Falle der vagotomierten Versuchstiere kehrte der arterielle Blutdruck innerhalb von 25 s nach Beendigung der elektrischen Reizung des Plexus mesentericus auf den Wert vor der Reizung zurück (Abb. 37, Tabelle 8). 25 s nach Beendigung waren die Druckwerte der vagotomierten Katzen um 3.4 kPa bzw. 2.2 kPa höher als vor der Reizung. Der arterielle Blutdruck war in dieser Phase nach der Reizung statistisch signifikant höher als vor der Reizung (systolischer Druck: P = 0.0012; diastolischer Druck: P = 0.001, n = 9, siehe Tab. 8).

Die quantitative Analyse der Antworten der Herzfrequenz innerhalb dieser Gruppe von Experimenten ergibt folgendes Ergebnis:

Die mittlere Herzfrequenz der Katzen der Kontrollgruppe, deren Sinus- und Aortennerven durchtrennt waren, betrug 16.9 $\pm$ 7.9 min^{-1} (n = 6). Nach beidseitiger Vagotomie betrug die Herzfrequenz 23.5 $\pm$ 13.5 min^{-1} (n = 6), also 6.6 min^{-1} mehr als in der Kontrollgruppe. Die gegenüber der Kontrollgruppe erhöhte Herzfrequenz war bei den vagotomierten Katzen vor der Reizung mit dem P-Wert von 0.001 signifikant.

Die Herzfrequenz vor der Reizung des Plexus mesentericus war bei den Tieren mit durchtrennten N. splanchnici die gleiche wie bei den Tieren, die vagotomiert waren (einseitige Splanchnikusdurchtrennung: 235 $\pm$ 13.6 min^{-1}, bei n = 6, beidseitige Splanchnikusdurchtrennung: 232 $\pm$ 9.6 min^{-1}, bei n = 5). Aufgrund der verschiedenen Herzfrequenzen vor der Reizung wurden in Abständen von 5 Sekunden die Verhältnisse der Werte der Herzfrequenzen während der Reizphase zu denen vor der Reizung gebildet. Die Analyse dieser Ergebnisse ist in der Abb. 37 dargestellt. In der

			Control			After Bil. Vagotomy			After Unilateral Splanchnikotomy			After Bil. Splanchnikotomy		
			Pre Stim	Stim	Post Stim	Pre Stim	Stim	Post Stim	Pre Stim	Stim	Post Stim	Pre Stim	Stim	Post Stim
Systolic Pa [kPa]		$\bar{x}$	22.9	30.3	22.1	22.3	30.1	25.8	18.2	20.4	18.5	16.1	16.2	16.2
		± sm	0.9	1.2	2.5	1.2	2.5	1.7	1.4	1.8	1.3	1.0	1.1	1.3
		n	1			9			6			5		
	Pre Stim vs Stim/Post-stim	P		<0.0002	0.025		0.0012	0.001		0.02	0.38		0.34	0.34
Diastolic P_a [kPa]		$\bar{x}$	16.1	21.8	16.5	17.0	22.3	19.2	11.8	14.3	12.0	11.0	11.4	11.4
		± sm	0.7	0.7	0.8	1.1	1.1	1.5	0.9	1.3	0.7	1.2	1.2	1.6
		n	11			9			6			5		
	Pre Stim vs Stim/Post-stim	P		<0.0002	0.32		0.0003	0.001		0.01	0.38		0.12	0.34

Tabelle VIII: Tabellarische Zusammenstellung der Blutdruckantworten während der elektrischen Reizung des Plexus mesentericus nach bilateraler cervikaler Vagotomie und unilateraler und bilateraler Splanchnikotomie. Die unterstrichenen P-Werte bedeuten statistisch signifikante Werte.

Kontrollgruppe ergab sich während der Reizung des Plexus mesentericus eine anfängliche Erhöhung. Sie dauerte etwa 15 Sekunden. Danach kehrte die Herzfrequenz wieder langsam auf den Wert vor der Reizung zurück (Abb. 37). Der mittlere Anstieg der Herzfrequenz während der Reizung nach 15 s ergab 12.2 min^{-1} (von 169.8 $\pm$ 7.9 auf 182.0 $\pm$ 3.3 min^{-1}). Bei den vagotomierten Tieren führte die elektrische Reizung des Plexus mesentericus zu einem Anstieg der Herzfrequenz. Der mittlere maximale Anstieg der Herzfrequenz betrug + 12.0 min^{-1} (von 235 $\pm$ 13.5 auf 247 $\pm$ 12.7 min^{-1}). Diese Antwort dauerte die ganze Reizperiode über an (Abb. 37).

Die Wiederholung der elektrischen Reizung des Plexus mesentericus bei den Tieren mit einseitiger Splanchnikotomie führte zu einer Erhöhung der Herzfrequenz um 7 min^{-1}; von 235 $\pm$ 13.6 auf 242 $\pm$ 12.3 min^{-1}; dagegen ergab sich nach beidseitiger Splanchnikotomie keine wesentliche Änderung der Herzfrequenz während der Reizung.

Nach Beendigung der Reizung des Plexus mesentericus kam es zu einer Erniedrigung der Herzfrequenz in der Kontrollgruppe. Die mittlere maximale Frequenzdifferenz betrug - 14 min^{-1} (156 $\pm$ 9.5 min^{-1}), bezogen auf den Wert vor der Reizung (170 $\pm$ 7.9 min^{-1}). Hingegen wurden weder bei den Tieren mit bilateraler Vagotomie sowie nach Splanchnikotomie solche Erniedrigung der Herzfrequenz in der Reizperiode beobachtet.

Die quantitative Auswertung von Atmungsparametern in diesem Experiment führt zu folgendem Resultat:

Zu Beginn der Reizung des Plexus mesentericus war über drei Atemzüge hin das Atemvolumen von 18.4 $\pm$ 1.1 auf 13.0 $\pm$ 1.6 ml also um 29 % erniedrigt ($P = 0.018$; $n = 11$). Nach bilateraler Vagotomie führte die Wiederholung der elektrischen Reizung des Plexus mesentericus zu einer Erniedrigung des Atemvolumens von 24.4 $\pm$ 1.8 auf 18.2 $\pm$ 1.4 ml um 25 % ($P = 0.018$; $n = 9$). Sowohl

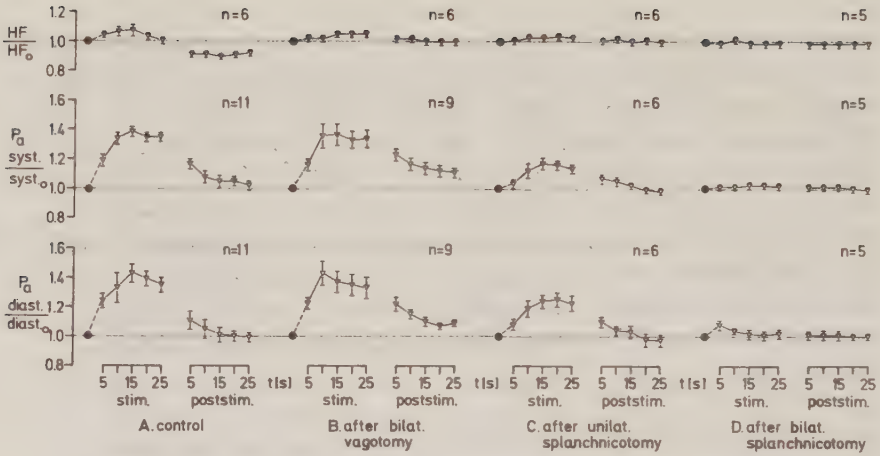


Abb. 37: Vergleich des arteriellen Druckes und der Antwort der Herzfrequenz nach bilateraler Splanchnikotomie während der elektrischen Reizung des Plexus mesentericus. Die Daten die gezeigt werden sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) der Test/Kontrolle mit den dazugehörigen mittleren Fehlern des Mittelwertes ($\pm$ sm). HF/HF_o = Test/Konstrolle - Herzfrequenz; $Pa_{syst}/syst_o$ = Test/Kontrolle - systolischer Blutdruck; $Pa_{diast}/diast_o$ = Test/Kontrolle - diastolischer Blutdruck. n = Anzahl der Beobachtungen. Stim = während der Reizung; Post-Stim = nach der Reizung. Der Anstieg des arteriellen Druckes war nach der bilateralen cervicalen Vagotomie unverändert. Nach bilateraler Splanchnikotomie ergab die elektrische Reizung des Plexus mesentericus keine Erhöhung des Blutdruckes. In der Kontrollgruppe kam es nach der Reizung des Plexus mesentericus zu einer Absenkung der Herzfrequenz. Diese Wirkung trat nach bilateraler Vagotomie nicht mehr auf.

nach einseitiger als auch nach beidseitiger Splanchnikotomie kam es zu keiner Erniedrigung des Atemvolumens zu Beginn der Reizung.

Einer anfänglichen Erniedrigung folgte in der späteren Phase der Reizung einen Anstieg über den Wert hinaus, den das Atemvolumen vor der Reizung hatte. In der Kontrollgruppe kam es zu einem Anstieg von 18.4 $\pm$ 1.1 auf 24.6 $\pm$ 0.9 ml um 33.7 % ($P = 0.012$; $n = 11$). Bilaterale Vagotomie bewirkte eine Erhöhung von 24.4 $\pm$ 1.9 auf 29.0 $\pm$ 0.9 ml also um 18.9 % ($P = 0.005$; $n = 9$).

Einseitige und beidseitige Splanchnikotomie führte zu keiner signifikanten Veränderung des Atemvolumens (einseitige Splanchnikotomie: $P = 0.58$; $n = 6$), bilaterale Splanchnikotomie: $P = 0.58$; $n = 5$).

In der späteren Phase der Reizung des Plexus mesentericus stieg bei der Kontrollgruppe die Atemfrequenz von 23.2 $\pm$ 0.7 auf 28.5 $\pm$ 1.3 min^{-1} um 22.8 % ($P = 0.01$; $n = 11$) an. Nach bilateraler Vagotomie führte die Reizung des Plexus mesentericus zu einem Anstieg der Atemfrequenz von 21.6 $\pm$ 1.3 auf 24.1 $\pm$ 1.0 min^{-1}, also um 11 % ($P = 0.0058$; $n = 9$). Nach einseitiger Splanchnikotomie kam es zu einer Erhöhung der Atemfrequenz von 17.7 $\pm$ 1.7 auf 21.2 $\pm$ 1.4 min^{-1}. Eine statistisch signifikante Erhöhung gegenüber ihrem Wert vor der Reizung ergibt sich nicht ($P = 0.38$; $n = 6$). Auch nach bilateraler Splanchnikotomie kommt es zu keiner signifikanten Erhöhung der Atemfrequenz ($P = 0.35$;$n = 5$).

In der Kontrollgruppe erhöht sich in der späteren Phase der Reizung des Plexus mesentericus das Atemminutenvolumen von 427.4 $\pm$ 26.7 auf 708 $\pm$ 33.8 ml $\cdot$ min^{-1} um 65.7 % ($P = 0.0057$; $n = 11$). Nach bilateraler Vagotomie führte die elektrische Reizung des Plexus mesentericus zu einem Anstieg des Atemminutenvolumens von 507.2 $\pm$ 29.4 auf 691.8 $\pm$ 28.1 ml $\cdot$ min^{-1}, also um + 36.4 % ($P = 0.0004$; $n = 9$). Nach einseitiger und beidseitiger Splanchnikotomie kam es zu keiner signifikanten

Erhöhung des Atemminutenvolumens (bei einseitiger Splanchnikotomie: $P = 0.12$; $n = 6$; bei beidseitiger Splanchnikotomie: $P = 0.72$; $n = 5$).

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse ergibt sich wie folgt:

1. Kontinuierliche elektrische Reizung des Plexus mesentericus bewirkt nach beidseitiger Splanchnikotomie keine Blutdruckerhöhung.

2. In der Kontrollgruppe kam es nach der Reizung des Plexus mesentericus zu einer Absenkung der Herzfrequenz. Diese Wirkung trat nach bilateraler Vagotomie nicht mehr auf.

3. Respiratorische Veränderung als Folge der elektrischen Reizung des Plexus mesentericus treten nach bilateraler Splanchnikotomie nicht mehr auf.

3.9 Atmungs- und Kreislaufwirkungen bei elektrischer Reizung von afferenten Nerven im Abdomen

Bei den folgenden Experimenten sollten die Antworten des Atmungs- und Kreislaufsystems auf die elektrische Reizung anderer abdominaler afferenter Nerven, die im Nervus Splanchnicus verlaufen, untersucht werden. Aus diesem Grund wurden die zentralen Enden der durchtrennten Nierennerven, die Milznerven, N. Splanchnicus major und abdominaler N. vagus elektrisch gereizt.

3.9.1 Atmungs- und Kreislaufwirkungen bei elektrischer Reizung der Nierennerven

In dieser Versuchsserie von 6 Katzen wurde das durchtrennte zentrale Ende der Nierennerven (gewöhnlich die linken Nerven) mit einer Reizspannung zwischen 4 und 5 V, einer Frequenz von 10 Imp · s^{-1} bei einer Impulsdauer von 2 ms gereizt. Die Auswertung der respiratorischen Änderungen in diesen Experimenten wurde in der folgenden Weise durchgeführt: Die Atemvolumina von je 10 Atemzügen in der Kontrolle, der Reizung und in der Nachreizphase wurden gemittelt. Die gemittelten Werte der Volumina während der Reizung und nach der Reizung wurden mit denen vor der Reizung verglichen. In gleicher Weise wurden die Mittelwerte der Atemfrequenz und des Atemminutenvolumens mit den entsprechenden Werten vor der Reizung verglichen.

Der Mittelwert des Atemvolumens vor der Reizung beträg 20 $\pm$ 1.1 ml. Während der Reizung der afferenten Nierennerven stieg das Atemvolumen um 4.2 ml (24.3 $\pm$ 1.3 ml) an. Dieser Anstieg ist signifikant mit einem P-Wert kleiner als 0.0002 (n = 16; gepaarten "t" Test). Die Atemfrequenz erhöhte sich von 20 $\pm$ 0.4 min^{-1} auf 23 $\pm$ 0.5 min^{-1} (P = 0.0002, n = 16). Das Atemminutenvolumen stieg um 131.7 ml · min^{-1} vom Kontrollwert von 405.4 $\pm$ 20 ml · min^{-1} auf 537.1 $\pm$ 35.9 ml · min^{-1} an. Nach Beendigung der Reizung werden die Atmungsparameter nach etwa 25 s wieder erreicht.

Die systolischen und diastolischen Blutdrucke wurden alle 5 s gemessen. Die Absolutwerte der systolischen und diastolischen Drucke wurden über eine Zeit von 25 s gemessen und mit den Kontrollwerten verglichen.

In der Kontrollperiode war der Wert für den systolischen Druck im Bereich von 20.3 bis 23.1 kPa; ($\bar{x}$ = 22.1 $\pm$ 0.4 kPa); der Wert für den diastolischen Druck zwischen 17.1 und 20.3 kPa. ($\bar{x}$ = 18.7 $\pm$ 0.5 kPa; n = 6). Während der Reizung der afferenten

Nierennerven kam es zum maximalen Anstieg des systolischen Druckes von 22.1 ± 0.4 auf 28.3 ± 0.6 kPa (+ 6.2 kPa) gegenüber dem Kontrollwert von 22.1 ± 0.4 kPa. Dabei erhöhte sich der diastolische Druck von 18.7 ± 0.5 auf 23.2 ± 0.6 kPa, also um + 4.5 kPa (siehe Abb. 38). Der Vergleich mit den Werten vor der Reizung ergibt für die systolischen und diastolischen Druckwerte eine signifikante Erhöhung während der Reizung der Nierennerven mit P = 0.0002 (n = 6). Nach Beendigung der Reizung kehrten die arteriellen Druckwerte auf ihre Ausgangswerte vor der Reizung zurück.

3.9.2 Atmungs- und Kreislaufwirkungen bei elektrischer Reizung der Milznerven

In einer anderen Versuchsserie von 7 Katzen wurde das durchtrennte zentrale Ende der Milznerven mit einer Spannung zwischen 4 und 5 V einer Frequenz von 10 Imp · s^{-1} bei einer Impulsdauer von 2 ms gereizt. Die Atmungsparameter, der arterielle Blutdruck und die Herzfrequenz wurden ausgewertet.

Die Auswertung der Änderungen der Atemgrößen in dieser Versuchsserie ergibt folgendes Ergebnis: Der Mittelwert des Atemvolumens vor der Reizung beträgt 20.2 ± 1.1 ml. Während der Reizung wird das Volumen der ersten zwei Atemzüge erniedrigt. Es ergibt sich für diese ein mittlerer Wert von 14.8 ± 0.8 ml (- 5.4 ml). Sie sind signifikant niedriger als vor der Reizung (P = 0.0002; n = 9).

Nach den ersten zwei Atemzügen stieg das Atemvolumen während der Reizung wieder an und zwar auf einen mittleren Wert von 26.9 ± 0.8 ml, also um + 6.6 ml. Dieser Anstieg ist signifikant mit einem P-Wert kleiner als 0.0002 (n = 9).

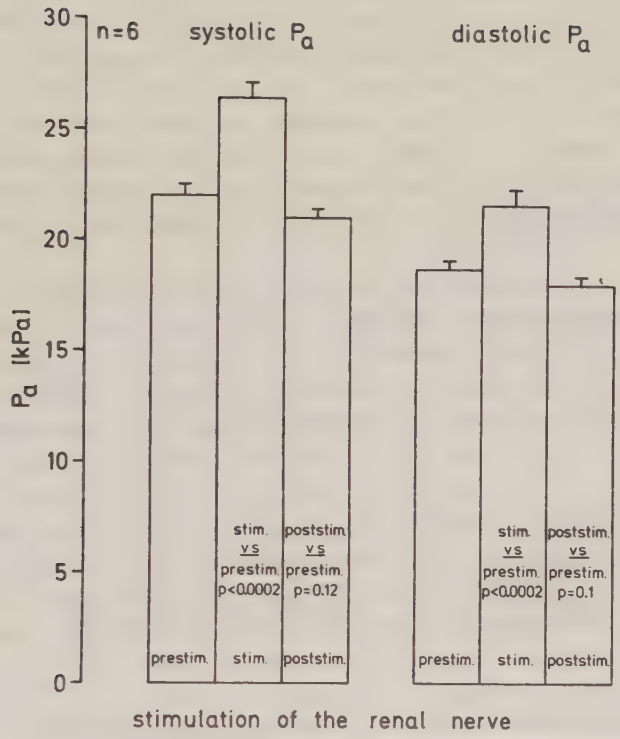


Abb. 38: Quantitative Analyse der Veränderungen des arteriellen Druckes (pa) während elektrischer Reizung des abgeschnittenen zentralen Endes der Nierennerven (links). Die Reizparameter waren 4 bis 6 V; 10 Imp · s^{-1} und 2 ms Impulsdauer. Die Daten sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) mit den mittleren Fehlern ($\pm$ sm). n = Anzahl der Beobachtungen die an 6 Katzen gemacht wurden. Die P-Werte wurden nach dem gepaarten "t" Test berechnet. Es bedeuten: Pre-Stim = vor der Reizung; Stim = während der Reizung; Post-Stim = nach der Reizung. n = Anzahl der Beobachtungen.

Während der Reizung stieg die Atemfrequenz von 19.9 ± 1.2 auf 24.7 ± 2.2 min (+ 4.8 min). Der Anstieg ist signifikant (P = 0.0002; n = 9). Das Atemminutenvolumen stieg um + 172.1 ml · min^{-1} vom Kontrollwert von 419.9 ± 49.3 ml · min^{-1} auf 592.0 ± 51.4 ml · min^{-1}. Auch dieser Anstieg ist signifikant mit einem P-Wert von 0.0002 (n = 9). Nach Beendigung der Reizung kehrten die Atmungsparameter innerhalb einer Zeit, die etwa 10 Atemzügen entspricht, wieder auf ihre Werte vor der Reizung zurück.

In dieser Versuchsserie wurden die systolischen und diastolischen Druckwerte gemessen und über eine Periode von 25 s während und nach der Reizung gemittelt. Die errechneten Mittelwerte der Kontrollphase wurden ins Verhältnis gesetzt. Während der Reizung der Milznerven stiegen der systolische Druck von 22.0 ± 0.96 auf 28.3 ± 1.75 kPa (+ 6.3 kPa) und der diastolische Druck von 15.7 ± 0.97 auf 21.9 ± 0.92 kPa (+ 6.2 kPa) an. Der Anstieg des arteriellen Blutdruckes als Folge der elektrischen Reizung der Milznerven ergibt sich hochsignifikant (P = 0.0002; n = 9, siehe Abb. 39). Wird die Reizung beendet, so kommt der arterielle Druck allmählich in etwa 25 s wieder auf den Wert vor der Reizung zurück.

Systematische Änderungen in der Herzschlagfrequenz konnten nicht beobachtet werden. Während in einigen Experimenten eine initiale Tachykardie von Bradykardie gefolgt wurde, trat in anderen Experimenten nur Tachykardie oder aber Bradykardie auf.

3.9.3 Atmungs- und Kreislaufwirkungen bei elektrischer Reizung des N. splanchnicus major

Bei 7 Katzen wurden im N. splanchnicus major, gewöhnlich der linke, isoliert und oberhalb des Ganglion coeliacum durchtrennt.

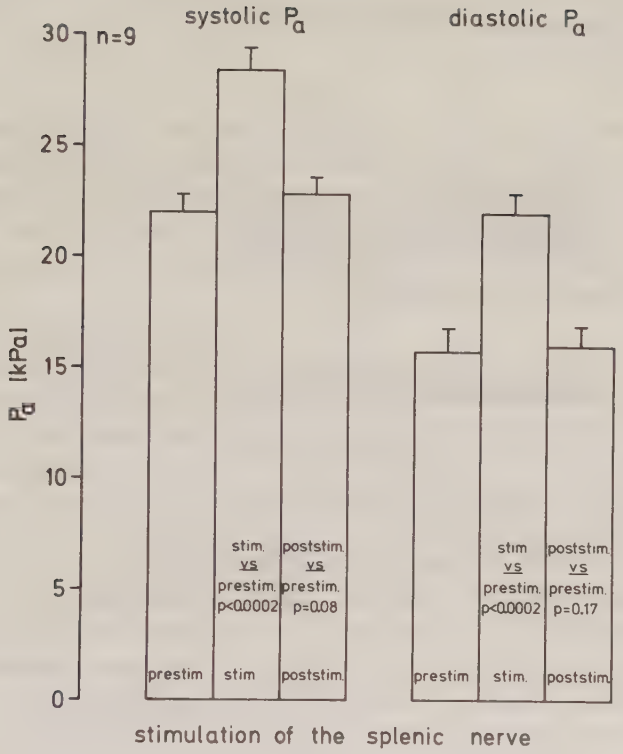


Abb. 39: Quantitative Analyse der Veränderungen des systolischen und diastolischen Blutdruckes bei elektrischer Reizung des durchtrennten zentralen Endes der Milznerven. Die Reizparameter waren zwischen 4 und 5 V; 10 Imp · s^{-1} und 2.0 ms. Die P-Werte wurden berechnet mit dem gepaarten "t" Test. n = Anzahl der von 7 Katzen erhaltenen Beobachtungen. Die Daten wurden gezeichnet als Mittelwerte ($\bar{x}$) mit den mittleren Fehlern ($\pm$ sm). Es bedeuten: Prestim = vor der Reizung; Stim = während der Reizung; Poststim = nach der Reizung; n = Anzahl der Beobachtungen.

Das abgeschnittene zentrale Ende dieses Nervens wurde elektrisch gereizt (5 - 6 V, 10 - 20 Imp^{-1} · s und 2 ms Impulsdauer).

Die Abb. 40 stellt ein Beispiel aus der Gruppe dieser Experimente dar. Bei diesem Experiment führte die elektrische Reizung des durchtrennten zentralen Endes des N. splanchnicus major zu einem anfänglichen inspiratorischen Atemstillstand, der ungefähr 10 s dauerte. Es folgte dann allmählich eine Erholung des Atemvolumens.

In dieser Versuchsserie betrug das Atemvolumen vor der Reizung 32.6 $\pm$ 2.8 ml. In allen Experimenten kam es bei Reizbeginn zu einem Atemstillstand in Inspirationsstellung. Dieser dauerte etwa 10.6 $\pm$ 2 ms. Danach erholte sich das Atemvolumen in einer Zeit von 5 bis 7 Atemzügen wieder auf den Wert, den es vor der Reizung hatte. Bei Reizende betrug das Atemzugvolumen 32.4 ml $\pm$ 2.6 ml, welches fast der gleiche Wert wie vor der Reizung ist ($P = 0.95$; $n = 10$). Die Atemfrequenz vor der Reizung betrug 21.5 $\pm$ 0.9 min^{-1}. Am Ende der Reizung betrug sie dann 23.4 $\pm$ 1.2 min^{-1} (+ 1.9 min^{-1}). Der Unterschied in der Atemfrequenz ist nicht signifikant gegenüber dem Wert vor der REizung ($P = 0.2$; $n = 10$).

Das Atemminutenvolumen vor der Reizung betrug 669.5 $\pm$ 92.0 ml · min^{-1}. Am Ende der Reizung kam es zu einer Erhöhung um + 109 ml · min^{-1} auf 778.5 $\pm$ 84.0 ml · min^{-1}. Auch dieser Anstieg war statistisch nicht signifikant ($P = 0.4$; $n = 10$).

In allen Experimenten kam es bei kontinuierlicher elektrischer Reizung des N. splanchnicus major zu einer anfänglichen Erhöhung des arteriellen Blutdruckes, der jedoch auf den Wert vor der Reizung zurückkehrte (abb. 40). Daher wurde der anfängliche Anstieg quantitativ untersucht.

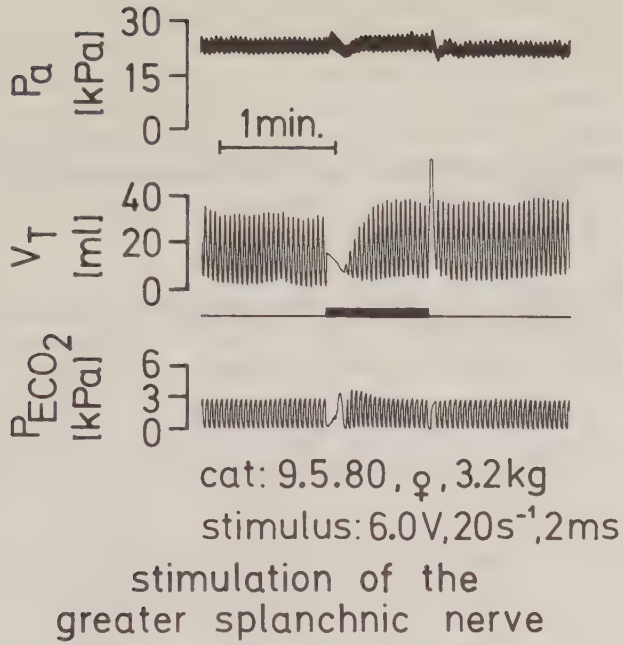


Abb. 40: Beispiel eines Experimentes.
Hier wird der Effekt elektrischer Stimulation des abgeschnittenen zentralen Endes linken N. splanchnicus major gezeigt. Es bedeuten: Pa = arterieller Druck; V_T = Atemzugvolumen; P_{ECO_2} = exspiratorischer Partialdruck des CO_2. Während der Reizung gab es einen inspiratorischen Stillstand des Atemzugvolumens dem eine allmähliche Rückkehr zu den Werten vor der Reizung folgte. Der arterielle Druck antwortete mit einem initialen Anstieg, dem eine Druckabnahme folgte. Während der Reizung wurden Kontraktionen der abdominalen Muskeln und der hinteren Läufe beobachtet.

Bei kontinuierlicher elektrischer Reizung des N. splanchnicus major stieg der systolische Blutdruck von 23.6 ± 1.0 kPa auf 25.6 ± 0.23 kPa also auf + 2 kPa an. Der diastolische Druck stieg von 18.8 ± 0.97 auf 20.8 ± 0.9 kPa um + 2 kPa an. Der Anstieg des arteriellen Blutdruckes ergab sich jedoch als statistisch nicht signifikant, wenn man ihn mit den Werten vor der Reizung vergleicht (systolischer Druck: P = 0.15; diastolischer Druck: P = 0.24; n = 10).

In allen Experimenten wurde, wenn man den N. splanchnicus major elektrisch reizte, eine kräftige Muskelkontraktion der Abdominalmuskulatur sowie der Hinterläufe beobachtet.

3.9.4 Atmungs- und Kreislaufwirkungen bei elektrischer Reizung des abdominalen N. vagus

In einer anderen Gruppe von 6 Katzen wurden Atmungswirkungen und die Änderungen des arteriellen Blutdruckes bei kontinuierlicher elektrischer Reizung des durchtrennten zentralen Endes des abdominalen N. vagus untersucht. Dabei wurde die Reizspannung zwischen 6 und 10 V variiert bei einer konstanten Pulsdauer von 2 ms. In dem in der Abb. 41 gezeigten Experiment wurde der abdominale Vagus mit einer Spannung von 6 V bei einer Pulsdauer von 2 ms gereizt. Es wurden die Reizfrequenzen 5, 10 und 20 Imp · s^{-1} gewählt. Bei 5 und 10 Imp · s^{-1} kam es zu keiner Atmungsänderung, während es bei 20 Imp · s^{-1} zu einer Erniedrigung der Atemfrequenz von 26 auf 23 min^{-1} kam (- 3 min^{-1}). Am Ende der Reizung wurde eine Erbrechensreaktion beobachtet, die etwa 30 Sekunden dauerte. Danach kam es zum Stillstand der Atmung, der etwa 15 s andauerte, bis die spontante Atmung wieder begann.

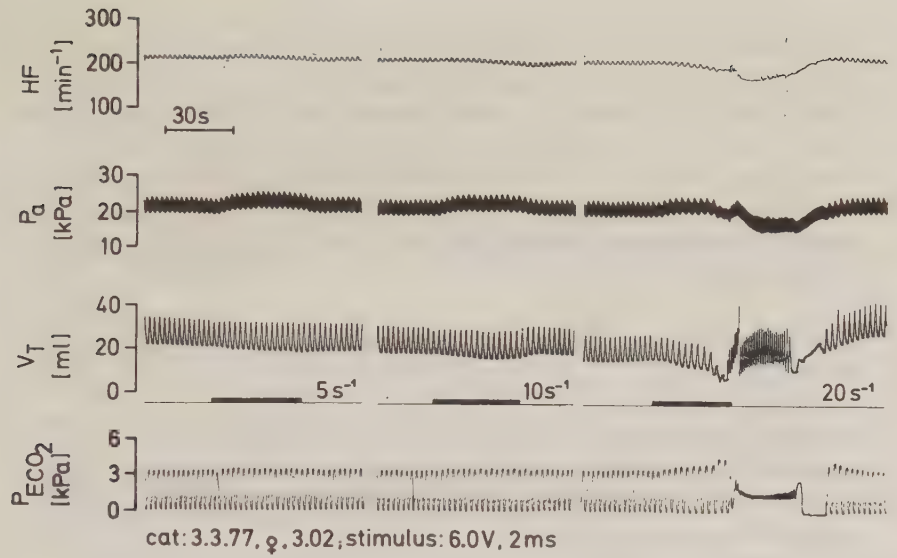


Abb. 41: Beispiel eines Experimentes
Gezeigt wird der Effekt der elektrischen Reizung des durchgeschnittenen zentralen Endes des abdominalen Vagus. Es bedeuten: HF = Herzfrequenz; Pa = arterieller Druck; V_T (ml) = Atemzugvolumen; P_{ECO_2} = exspiratorischer Partialdruck des CO_2. Bei Reizung mit 5.0 und 10 Imp · s^{-1} gab es keine Änderung im Atemzuvolumen, aber bei 20 Imp · s^{-1} fand sich ein Absinken der Atmungsfrequenz. Am Ende der Reizung wurde eine Erbrechensreaktion beobachtet. Bei allen Reizfrequenzen gab es einen leichten Anstieg des arteriellen Blutdruckes.

In diesem Experiment betrugen vor der Reizung der systolische und der diastolische Blutdruck 25 bzw. 19 kPa. Eine Reizung mit 5 Imp $\cdot$ s^{-1} führte zu einem Anstieg des systolischen Druckes auf 27 kPa (+ 2) und des diastolischen Druckes auf 23 kPa (+ 4 kPa). Bei 20 Imp $\cdot$ s^{-1} kam es zu einem anfänglichen Anstieg des arteriellen Blutdruckes; zum Ende der Reizung kam es jedoch zu einer Erniedrigung, welches als Folge des Erbrechens angesehen werden kann.

Eine quantitative Analyse der Experimente dieser Gruppe ist die folgende:

Nur die Experimente, die mit einer Reizfrequenz von 10 Imp $\cdot$ s^{-1} durchgeführt wurden, kamen zur Auswertung; die Verwendung des 20 Imp $\cdot$ s^{-1} Reizes führte in der Mehrzahl der Experimente zu einer Erbrechensreaktion.

Bei allen 6 Katzen wurden keine fortdauernden Änderungen im Atemvolumen oder in der Atemfrequenz beobachtet. Manchmal kam es zu einem Anstieg des Atemvolumens über 2 bis 3 Atemzüge hin. Es kam aber auch zu erniedrigtem oder unverändertem Atemvolumina. In ähnlicher Weise verhielt sich die Atemfrequenz.

Die mittleren systolischen und diastolischen Blutdruckwerte in der Phase vor der Reizung betrugen 23.7 $\pm$ 0.7 kPa bzw. 18.6 $\pm$ 0.8 kPa. Bei elektrischer Reizung des abdominalen Vagus kam es zu einem Anstieg um 2.7 kPa (auf 26.4 $\pm$ 0.9 kPa) des systolischen sowie um 1.9 kPa (auf 20.5 $\pm$ 0.5 kPa) des diastolischen Blutdruckes. Ein Vergleich mit den Werten vor der Reizung zeigt einen signifikanten Anstieg des systolischen Druckwertes ($P = 0.03$; $n = 8$), aber einen nicht signifikanten Anstieg des diastolischen Druckes ($P = 0.15$; $n = 8$).

Nach Beendigung des Reizes kam der arterielle Blutdruck meistens wieder auf den Wert vor der Reizung zurück. Es kam sowohl zur Erniedrigung als auch zur Erhöhung der Herzfrequenz. Systematische Veränderungen wurden auch beobachtet.

4. Diskussion

4.1 Kritik der angewendeten Methoden

4.1.1 Zur Problematik der elektrischen Reizung von afferenten Nerven

In der vorgelegten Arbeit wurden sensorische Nerven aus dem Abdominalgebiet stimuliert, um deren Einfluß auf das Atmungs- und Kreislaufkontrollsystem zu untersuchen. Für die Stimulation der sensorischen Nerven wurde die Methode der elektrischen Reizung gewählt. Dabei wurde jeweils das zentrale Ende des durchtrennten Nervens gereizt, um die Aktivität der verschiedenen Rezeptoren zu imitieren. Die Methode der elektrischen Reizung mag deshalb kritisiert werden, weil durch sie nicht die wahre Information des biologischen Rezeptors dargestellt werden kann, da sie zu einer starken Synchronisierung der eingehenden Nervenimpulse führt. Eine solche Synchronisierung könnte zu einer Potenzierung der auftretenden Atmungs- und Kreislaufantworten führen. Außerdem existiert eine Vielzahl von verschiedenen Rezeptoren in den unterschiedlichen Strukturen des Abdominalgebietes. Es wurden als die wichtigsten Rezeptoren beschrieben: 1. Nozizeptoren (GERNANDT und ZOTTERMANN, 1947); 2. "Movement"rezeptoren, die die peristaltischen Bewegungen des Dünndarms messen (BESSAOU and PEARL, 1972); 3. mesenteriale venöse Pressorezeptoren (ANDREWS et al., 1972); 4. mechanosensitive Rezeptoren in der Nähe der Blutgefäße des Dünndarms und des Mesenteriums (MORRISON, 1973); 5. Glukose- und Aminosäure-empfindliche Rezeptoren im Lumen der Darmwand (SHARMA and NASSET, 1962); 6. CO_2-sensitive Rezeptoren, die den CO_2 Partialdruck von durchströmten Organen messen (CHERNIGOWSKY, 1976).

Die afferenten Fasern dieser Rezeptoren verlaufen durch die Mesenterialnerven und erreichen das Rückenmark über die Nervi splanchnici. Die afferenten Fasern der abdominalen Nervenendigungen verlaufen zum einen Teil durch das sympathische Nerven-

system (Nervi splanchnici) zum anderen durch das parasympathische Nervensystem (abdominaler Vagus). So verlaufen z.B. gastrointestinale Dehnungsrezeptoren (PAINTAL, 1973; IGGO, 1957); intestinale Mechanorezeptoren der Schleimhaut (PAINTAL, 1973); sowie intestinale Chemorezeptoren der Schleimhaut (IGGO, 1957; LEEK, 1972) durch das parasympathische Nervensystem. Durch einen natürlichen Reiz wird jeweils eine große Anzahl von verschiedenen Rezeptoren der intestinalen Region gleichzeitig gereizt und ihre Information wird sowohl über das sympathische wie auch über das parasympathische Nervensystem weitergeleitet. Aus diesem Grunde ist es schwer, einen natürlichen Reiz zu finden, der nur die sympathischen oder nur die parasympathischen Afferenzen stimuliert. So kann ein mechanischer oder chemischer Reiz sowohl die sympathischen sensorischen Fasern des Splanchnicus als auch die des abdominalen Vagus gleichzeitig reizen. Die relativen Anteile der Reizung des sympathischen bzw. des parasympathischen Nervensystems bei den auftretenden Atmungs- und Kreislaufwirkungen können aus diesem Grunde so nicht entschieden werden. Aus den genannten Gründen wurde die Methode der elektrischen Reizung der afferenten Nerven gewählt. Der Vorteil der elektrischen Reizung besteht

1. in der leicht quantitative bestimmbaren sowie reproduzierbaren Einstellung der Reizgrößen.
   Es war das Ziel der durchgeführten Untersuchungen, weitere Erkenntnisse über die Wirkungen der Rezeptoren auf das Atmungs- und Kreislaufsystem zu gewinnen. Die durchgeführte elektrische Reizung hatte den Vorteil, daß so Transducerprozesse umgangen werden konnten. Die neuronalen Mechanismen, die an den Atmungs- und Kreislaufwirkungen beteiligt sind, konnten dadurch untersucht werden, daß die elektrische Reizung in bestimmten Phasen des in- und exspiratorischen Halbzyklus appliziert werden konnte. Nicht neurogene Störungen, wie z.B. mechanische Veränderungen im Abdominalraum können durch die elektrische Reizung der afferenten Nerven verhindert werden.

2. in der Möglichkeit durch die unabhängige Reizung von sympathischen und parasympathischen Afferenzen die Atmungs- und Kreislaufwirkung des sympathischen und parasympathischen Nervensystems getrennt voneinander zu untersuchen.

4.1.2 Cerebellektomie

In einer Anzahl von Experimenten wurde eine Cerebellektomie durchgeführt. Nach vorausgehender Kraniotomie wurde das Cerebellum abgesaugt. Die Cerebellektomie hat zwar zwei Nachteile: 1. sie ist irreversibel, 2. eine Identifikation des Teils des Cerebellums, der für die Atmungswirkung verantwortlich ist, ist unmöglich. Jedoch wurde diese Methode gewählt, um herauszufinden, ob das Cerebellum an den beobachteten vegetativen Reaktionen beteiligt ist. Eine Kühlung des Kleinhirns, wie sie z.B. von DECIMA und VON EULER (1969) durchgeführt wurde, ist zwar reversibel, jedoch kann bei dieser Methode kein Temperaturprofil für das Cerebellum angegeben werden, und es kann auch nicht entschieden werden, ob das Cerebellum vollständig oder nur teilweise ausgeschaltet worden war. Änderungen der Atmungs- und Kreislaufantworten nach Cerebellektomie zeigen an, daß das Cerebellum an den beobachteten respiratorischen und cardiovaskulären Verhaltensänderungen beteiligt ist. Dieses war das Ziel der durchgeführten Untersuchungen.

4.1.3 Denervierung der Nieren

Bei den Experimenten, in denen eine Denervierung der Nieren durchgeführt wurde, wurden die Nierennerven in der Umgebung der Nierenarterie freigelegt und während des Experimentes durchtrennt. Eine vollständige Denervierung der Nieren mag nicht immer erzielt worden sein. Es ist möglich, daß nicht alle Äste der Nierennerven durchtrennt worden sind. Das Ziel dieser Experimente war es herauszufinden, wie groß die Änderungen der kardiovaskulären und respiratorischen Parameter bei Reizung des Plexus mesentericus vor und nach Denervierung der Nieren war. Auch wenn die Antworten dieser Parameter nach der Denervierung der Nieren signifikant unterschiedlich waren, so kann jedoch angenommen werden, daß der Umfang der Nierendenervation groß genug war. Die Experimente zeigten, daß die Nierennerven für die beschriebenen Atmungs- und Kreislaufantworten eine Rolle spielen.

4.1.4 Bestimmung des Reningehaltes im venösen Nierenblut

In einer Anzahl von Experimenten wurde die Reninkonzentration des venösen Blutes mit der Methode des Radioimmunoessays nach HABER et al. (1969) bestimmt. Die Konzentration des Renins wurde angegeben als Nanogramm Angiotensin I pro ml Blut während 1 Std. Inkubationszeit. Die Kontrollreninwerte in den durchgeführten Experimenten waren 68.9 $\pm$ 23.6 Angiotensin I ng $\cdot$ ml^{-1} $\cdot$ hr^{-1} ($\bar{x}$; $\pm$ sd; n = 7). RICHARDSON et al. (1974) haben mit der gleichen Technik des Radioimmunoessays bei der Reninbestimmung in Katzen folgenden Wert gefunden: 18.9 $\pm$ 18.6 Angiotensin I Nanogramm $\cdot$ ml^{-1} $\cdot$ H^{-1} ($\bar{x}$; $\pm$ sd; n = 13). Diese Reninwerte

sind eindeutig niedriger als die Werte, die in den hier vorgelegten Experimenten gemessen wurden. RICHARDSON et al. (1974) führten ihre Experimente jedoch an Katzen durch, die Futter mit hoher Natriumkonzentration und beliebig viel Wasser bekamen. Weiterhin waren deren Katzen paralysiert und künstlich beatmet. Es wurde in dieser Arbeit jedoch nicht ausdrücklich vermerkt, ob die Sinusnerven und Aortennerven intakt oder denerviert waren. Bei den hier durchgeführten Experimenten hatten die Versuchstiere keine Salzdiät und konnten frei trinken. Die Sinus- und Aortennerven waren auf beiden Seiten durchtrennt. Die Versuchstiere atmeten spontan. Die hier gemessenen relativ hohen Konzentrationen von Renin im renalen venösen Blut könnten durch das Fehlen der Pressorezeptoren und das Fehlen einer begrenzten Salz- und Wasseraufnahme begründet sein.

4.1.5 Spezifizität des Angiotensinantagonisten

Die Schlußfolgerungen bezüglich der Beteiligung des Renin-Angiotensin-Systems bei den beobachteten Blutdruckanstiegen während der Stimulation des Plexus mesentericus basieren auf den Ergebnissen, die bei Anwendung von 1-Sarkosine-8-Alanine-Angiotensin II gewonnen wurden. Die Wirksamkeit des Antagonisten wurde durch die Registrierung der Pressorwirkungen bei intravenöser Injektion von 0.5 $\mu g \cdot ml^{-1}$ von Angiotensin II und 2 $\cdot \mu g \cdot ml^{-1}$ Noradrenalin getestet. Der Angiotensin-Antagonist blockierte spezifisch die Pressorwirkung von Angiotensin II. Nach Gabe von 0.5 $\mu g \cdot ml^{-1}$ Angiotensin II war die Pressorwirkung reduziert oder sie fehlte nach Infusion des Antagonisten (1-Sarkosine-8-Alanine-Angiotensin II). Die Verabreichung von 2 $\mu g \cdot ml^{-1}$ Norepinephrin bewirkte keine Pressorwirkung.

Vergleichbare Kriterien für die Prüfung des Angiotensinantagonisten wurden von anderen Untersuchern ebenfalls angewandt (STEELE and LOWENSTEIN, 1974; TRIPPODO et al., 1977). Die pharmakologische Spezifität des Angiotensinantagonisten wurde ebenfalls ausführlich von REGOLI et al. (1974) beschrieben. Der Angiotensin II-Antagonist könnte ebenfalls Wirkungen auf die Ausschüttung von anderen vasoaktiven Hormonen haben. Bei den hier durchgeführten Experimenten sollte der neuronale Reflexmechanismus, der für die Pressorwirkungen verantwortlich ist, untersucht werden. Weiterhin sollte aber auch die Beteiligung des Reninangiotensinsystems bei den Pressorwirkungen während der Reizung des Plexus mesentericus untersucht werden. Aus diesem Grunde erscheint die Anwendung des Angiotensinantagonisten als gerechtfertigt.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

Das Ziel der hier durchgeführten Experimente war es, nicht nur eine Aussage über die kardiovaskulären Wirkungen zu machen, sondern auch über quantitative Änderungen der Atmungsparameter bei Reizung der afferenten Nerven aus dem Abdominalgebiet. Das Hauptergebnis der durchgeführten Untersuchung ist, daß bei Reizung von sympathischen abdominalen Afferenzen eine Umschaltung von vorwiegender Zwerchfellatmung auf überwiegende Intercostalmuskelatmung stattfindet. Bei den auftretenden cardiovaskulären Wirkungen zeigt sich in diesen Experimenten, daß neben den neuronalen Faktoren auch humorale Mechanismen, wie das Renin-Angiotensin-System eine bedeutende Rolle spielen. Bei der Diskussion der bei diesen Untersuchungen erhaltenen Ergebnisse werden im wesentlichen zwei Problemkreise ausführlich behandelt: 1. Atmungswirkungen während der Reizung der abdominalen afferenten Nerven, 2. cardiovaskuläre Wirkungen der Reizung von abdominalen sensorischen Nerven.

4.2.1 Respiratorische Wirkungen bei der Reizung des Plexus mesentericus, der Milz- und der Nierennerven

4.2.1.1 Verhalten des Atemzugvolumens, der Atemfrequenz und des Atemminutenvolumens

Eigene Untersuchungen zeigen: Kontinuierliche elektrische Reizung des Plexus mesentericus (zentraler Stumpf der durchtrennten Nerven) führt zu einer biphasischen Atemantwort. Initial trat eine Verminderung des Atemzugvolumens auf. Bei den meisen Experimenten trat initial ein inspiratorischer Atemstillstand für die Dauer von 4 - 12 sec auf. Nach dieser initialen Hemmung des Atemzugvolumens trat eine schrittweise Erholung des Atemzugvolumens ein. Gegen Ende der Reizperiode war ein deutlicher Anstieg des Atemzugvolumens in der Atemfrequenz und in der Minutenventilation zu beobachten. Elektrische Reizungen der durchtrennten Enden der Nierennerven und der Milznerven führten zu einem ähnlichen Atemantwortmuster. Die Größe der hier auftretenden Atemantworten waren jedoch kleiner als bei der Reizung.

CHERNIGOWSKY (1974); FRANK (1975); RICKER (1958) beobachteten bei narkotisierten Katzen bei isolierter vaskulärer Perfusion von Darmsegmenten mit Tyrodelösungen, die Acetylcholin, Nikotin, Natriumzyanid enthielten, oder aber mit CO_2 äquilibriert waren, erhielten ebenfalls einen Anstieg des Atemzugvolumens. Bezüglich der Atemantworten in der späten Reizphase stehen die hier erhaltenen Ergebnisse in Einklang mit den oben zitierten Autoren. Die oben aufgeführten Untersucher haben jedoch keine quantitative Analyse der Änderungen der Atmungsparameter durchgeführt.

In dieser Untersuchung wurde jedoch eine systematische quantitative Analyse der Atmungsparameter, Atemzugvolumen, Atemfrequenz und Minutenventilation durchgeführt. Es zeigte sich in dieser Untersuchung, daß in der späten Phase der Reizung 1. ein signifikanter Anstieg des Atemzugvolumens, 2. ein signifikanter An-

stieg in der Atemfrequenz und 3. damit auch ein signifikanter Anstieg in der Minutenventilation auftrat. Die Ventilationssteigerung führte zu einem Absinken des endexspiratorischen CO_2 Partialdruckes. Dies besagt, daß die Ventilationssteigerung groß genug war, um eine meßbare Veränderung des alveolären CO_2 Partialdruckes zu bewirken.

Die initiale Verminderung des Atemzugvolumens oder der initiale Atemstillstand, der in den hier durchgeführten Untersuchungen regelmäßig auftrat, wurde in den Untersuchungen anderer Autoren nach chemischer Reizung der mesenterialen Rezeptoren nicht berichtet (CHERNIGOWSKY, 1976; FRANK, 1975). Der Grund für diese unterschiedlichen Befunde könnte in den verschiedenen Reizmodalitäten liegen (elektrische Reizung - chemische Reizung). CHERNIGOWSKY (1976) und ebenfalls FRANK (1975) infundierten Substanzen wie Acetylcholin oder Nikotin, um die Nervenendigungen zu reizen, während in diesen Untersuchungen die afferenten Nerven elektrische gereizt wurden, um so die Erregung von sensorischen Nerven zu simulieren.

Man könnte schließen, daß zwei Typen von Rezeptoren in der Mesenterialregion an der Antwort auf die Reizung beteiligt seien. Der 1. Typ von Rezeptor könnte verantwortlich sein für die Atmungshemmung. Dieser Typ würde durch chemische Substanzen wie Acetylcholin möglicherweise nicht erregt. Der 2. Typ: dieser Rezeptor könnte durch chemische Substanzen erregt werden und zum Anstieg der Ventilation führen. Durch die Variation der Reizparameter, Reizstärke und Reizfrequenz war es jedoch nicht möglich, zwischen den hemmenden und erregenden Komponenten zu diskriminieren. Von schwellennahen Reizen angefangen (d.h. 3.0 V, 10 Imp $\cdot$ s^{-1} und 2.0 ms) führte die initiale Hemmung des Atemzugvolumens immer zu einem vergrößerten Atemzugvolumen zum Ende der Reizperiode hin. Da Atmungshemmung und die Atmungssteigerung nie unabhängig voneinander erzielt wurden, erscheint es unwahrscheinlich, daß zwei Typen von Rezeptoren an der biphasischen Atemantwort bei der elektrischen Reizung des Plexus mesentericus beteiligt sind. Dieses wird auch von den Ergebnissen

unterstützt, die bei der Dehnung von kleinen Darmabschnitten erhalten wurden. Die Dehnung von kleinen Darmsegmenten führt ebenfalls zu einem initialen inspiratorischen Atemstillstand, an den sich eine langsame Erholung des Atemzugvolumens und schließlich ein vergrößertes Atemzugvolumen anschließt. Nach der Durchtrennung des Plexus mesentericus waren die Atmungseffekte verschwunden. Dieses zeigt die Reflexeigenschaft dieser Atemantwort.

Die Dehnung von Darmabschnitten ist eher ein natürlicher Reiz als die Stimulation von intestinalen Rezeptoren durch vaskuläre Perfusion von chemischen Substanzen. Da das Atemantwortmuster sowohl bei der Dehnung von Darmabschnitten als auch bei elektrischer Reizung des Plexus mesentericus nahezu identisch ist, kann man schließen, daß die elektrische Reizung der mesenterialen Afferenzen tatsächlich zu einer biphasischen Atemantwort führt (d.h. Hemmung gefolgt von einer Erregung und nicht nur zu einer Erregung, wie es von CHERNIGOWSKY, 1976; FRANK, 1975 gezeigt wurde.

Auch die elektrische Reizung der Nieren- und Milznerven führt zu einer initialen Hemmung der Atmung, die von einer Erregungsphase gefolgt wird. Zwar fanden CALARESU et al. (1976) bei narkotisierten Katzen, daß die Stimulation der afferenten Nierennerven nicht zu einer Ventilationssteigerung führt, in der vorgelegten Untersuchung traten jedoch regelmäßig signifikante Steigerungen des Atemzugvolumens, der Atemfrequenz und damit der Minutenventilation am Ende der Reizperiode auf. Die späte Steigerung der Minutenventilation, die bei der elektrischen Reizung der Milznerven beobachtet wurde, wurde ebenfalls von CHERNIGOWSKY (1976) registriert. Die genannten Autoren reizten Rezeptoren in der Milz durch Perfusion mit chemischen Substanzen, z.B. Acetylcholin. Zusammenfassend läßt sich über die Reizung von sympathischen Afferenzen folgendes sagen:

Reizung der sympathischen Afferenzen des Abdominalgebietes führt zu einer biphasischen Atemantwort. Einer initialen Hemmung folgt eine Zunahme der Erregung.

4.2.2 Mögliche Mechanismen der beobachteten Atemantworten

4.2.2.1 Die Bedeutung der Carotis-, Sinus- und Aortennerven

Während der elektrischen Reizung des Plexus mesentericus trat ein deutlicher Anstieg des arteriellen Blutdruckes auf. Es wäre denkbar, daß die initiale Verminderung des Atemzugvolumens auf Grund der Erregung der Pressorezeptoren des Sinus- und Aortengebietes aufgetreten wäre. Die Größe der Hemmung des Atemzugvolumens war jedoch vor und nach Durchtrennung der Sinus- und Aortennerven gleich. Dies zeigt, daß die Pressorezeptoren nicht für die initiale Hemmung des Atemzugvolumens verantwortlich sein können. Der Anstieg des arteriellen Blutdruckes zeigt indirekt eine Zunahme der Aktivität des sympathischen Nervensystems.

4.2.2.2 Die Aktivität des N. phrenicus und der Intercostalmuskulatur während der Reizung des Plexus mesentericus

Während der Reizung des Plexus mesentericus wurde ein initialer inspiratorischer Atemstillstand beobachtet. Definitionsgemäß wird ein inspiratorischer Stillstand der Atmung nach Lumbsden als Apneugis bezeichnet. Während der Apneugis kommt es zu einer tonischen Aktivität der Zwerchfellmuskulatur (SEARS, 1977). Bei den hier vorgestellten Experimenten war der inspiratorische

Atemstillstand mit einer Hemmung der Zwerchfellnervens verbunden. Die gleichzeitige Registrierung der Aktivität der intercostalen inspiratorischen Muskulatur zeigte jedoch eine deutliche Erregungssteigerung. Das bedeutet, daß der inspiratorische Stillstand des Atemzugvolumens auf Grund der Erregungssteigerung der inspiratorischen Interkostalmuskulatur geschieht und nicht auf Grund einer tonischen Aktivität des Zwerchfellnervens besteht, wie es bei der klassischen Apneusis der Fall ist.

DOWNMANN (1955); GARNIER et al. (1975), SIEGELOVA (1976) haben eine reflektorische Hemmung des Nervus phrenicus bei elektrischer Reizung des N. splanchnicus beobachtet. Die Experimente wurden an narkotisierten und decerebrierten Katzen durchgeführt. In diesen Untersuchungen wurden andere respiratorische Parameter wie das Atemzugvolumen oder der endexspiratorische CO_2-Partialdruck nicht untersucht. Aus diesen Gründen ist die funktionelle Bedeutung dieses Reflexes unbekannt geblieben. Bei den hier durchgeführten Experimenten wurde das Atemzugvolumen zusammen mit der elektrischen Aktivität des N. phrenicus und der Intercostalmuskulatur untersucht. Die gleichzeitige Registrierung des Spirometersignals und der elektrischen Aktivität der respiratorischen Nerven und Muskeln machte es möglich, diesen komplexen paradoxen Typ der Apneusis zu bestätigen und zu analysieren, der von SIEGELOVA (1976) nicht beschrieben war.

Während der kontinuierlichen Reizung trat häufig eine inspiratorische Verschiebung der Atemmittellage auf. Die endexspiratorische Position der Spirometerregistrierung wurde während der gesamten Reizperiode nicht wieder erreicht. Das heißt, die Katze exspirierte während der gesamten Reizperiode nicht mehr vollständig. Der gleichzeitig auftretende Anstieg in der Amplitude der Aktivität der inspiratorischen Intercostalmuskulatur kann die inspiratorische Verschiebung des Atemzugvolumens erklären.

Noch während der Reizperiode folgte der initialen Hemmung der Aktivität des N. phrenicus eine langsame Erholung bis etwa auf die Größe der Kontrollaktivität. Obwohl die Aktivität des N. phrenicus in der späten Reizphase nicht größer als unter Kontrollbedingungen war, war das Atemzugvolumen gegenüber den Kontrollwerten vergrößert. Verantwortlich hierfür war die weiterhin erhöhte Aktivität der inspiratorischen Intercostalmuskulatur. Die Reizung des Plexus mesentericus führt also zu einer Umschaltung von Zwerchfell- auf Intercostalmuskelatmung.

Kurzzeitige elektrische Reizung des Plexus mesentericus in der frühen Inspirationsphase führt zu einer vollständigen und anhaltenden Hemmung der Aktivität des N. phrenicus. Sie wird begleitet von einem deutlichen Anstieg der Amplitude der rhythmischen inspiratorischen Intercostalmuskelaktivität. Trotz des Fehlens jeglicher Phrenicusaktivität war die Amplitude des Atemzugvolumens nahezu unverändert (das Atemzugvolumen war nur um 3 bis 8 % kleiner als unter Kontrollbedingungen. Diese Abnahme ist nicht statistisch signifikant; ($P = 0.1$, $n = 9$).

Bei phasischer Reizung wird die Größe des Atemzugvolumens durch die Aktivierung der inspiratorischen Intercostalmuskulatur aufrechterhalten. Die phasische Reizung zeigt die Umschaltung von Zwerchfell- auf Intercostalmuskelatmung besonders deutlich.

Überraschenderweise führt die kurzzeitige elektrische Reizung des Plexus mesentericus während des exspiratorischen Teils des Atemzyklus ebenfalls zu einer Erregung der inspiratorischen Intercostalmuskeln. Die Frage nach der Aktivität der exspiratorischen Intercostalmuskulatur kann nicht beantwortet werden, da von den exspiratorischen Muskeln nicht gleichzeitig abgeleitet wurde. Es bleibt daher offen, ob die exspiratorische Muskulatur durch die Reizung des Plexus mesentericus erregt oder gehemmt wird. Da es jedoch bei der exspiratorischen Reizung zu

einer inspiratorischen Verschiebung der Spirometerregistrierung kommt, kann jedoch eine erhebliche Aktivierung der exspiratorischen Intercostalmuskeln ausgeschlossen werden.

4.2.3 Vergleich der elektrischen Reizung mit der Reizung durch Dehnung des Dünndarms

Dehnung von Dünndarmabschnitten führt zu einer initialen Verminderung in der Amplitude der integrierten Phrenicusaktivität. Obwohl die Dehnung unverändert blieb, erholte sich die Amplitude der Phrenicusaktivität noch während der Dehnungsphase. Man könnte annehmen, die Erholung in der Aktivität des N. phrenicus würde durch Adaptation der Rezeptoren verursacht sein. Ein ähnliches Verhalten in der Aktivität des N. phrenicus wurde jedoch auch bei elektrischer Reizung des Plexus mesentericus (Abb. 14) mit 5.0; 10.0 und 20.0 Imp $\cdot$ s^{-1} beobachtet.

4.2.4 Änderungen in der Atemzykluslänge

Die kontinuierliche elektrische Reizung des Plexus mesentericus führt zu einem Anstieg der Atemfrequenz. Dabei wurde die Inspirationsdauer (T_I) stärker verkürzt als die Exspirationsdauer (T_E). Die Verkürzung in der Länge des gesamten Atemzyklus kam im wesentlichen zustande durch die Verkürzung der Inspirationsdauer. Die Verminderung der Inspirationsdauer bei diesen Experimenten könnte auf Grund des Breuer-Hering Inflationsreflexes gegründet sein. Da die Nervi vagi intakt waren, könnte die verstärkte Aktivierung der Lungendehnungsrezeptoren zu einer Verkürzung der Inspirationsdauer führen.

Kurzzeitige elektrische Reizung in der Inspiration führte zu einer Zunahme der Inspirationsdauer, während die Exspirationsdauer verkürzt wurde. Die Gesamtatemzyklusdauer änderte sich dabei nicht. Nach dem klassischen Breuer-Hering-Reflex führt die Verhinderung der Lungenblähung zu einer Verlängerung der Einatmungsdauer (HERING and BREUER, 1868; GRUNSTEIN et al., 1973; COHEN, 1975). In den hier vorgestellten Experimenten führt die kurzzeitige inspiratorische Reizung des Plexus mesentericus zu einem nahezu unveränderten Atemzugvolumen.

Die Aktivitätsdauer und die Amplitude der integrierten Aktivität der inspiratorischen Intercostalmuskulatur nimmt zu. Dies erklärt die Verlängerung der Inspirationsdauer, die im Spirometersignal gemessen wurde.

Die Exspirationsdauer (T_E) und die Atemzyklusdauer (T_T) wurden bei exspiratorischer Reizung des Plexus mesentericus deutlich verlängert. KNOX (1973) hat neben anderen Autoren gezeigt, daß die Inflation der Lungen während des exspiratorischen Halbzyklus zu einer Verlängerung der Exspirationsdauer führte. Die exspiratorische Reizung des Plexus mesentericus führte zu einer inspiratorischen Bewegung des Spirometers. Diese zeigt eine Lungenblähung an. Die Verlängerung der Ausatmungsdauer bei der exspiratorischen Reizung sollte daher durch die Aktivierung der Lungendehnungsrezeptoren durch die Lungenblähung zustande kommen.

4.2.5 Die Bedeutung des Cerebellums bei der Umschaltung von Zwerchfell- auf Intercostalmuskelatmung bei Reizung des Plexus mesentericus

NEWMAN and PAUL (1969) berichteten, daß die Afferenzen aus dem Abdominalgebiet (insbesondere die des Nervus splanchnicus) haupt-

sächlich in den lobus anterior des Cerebellum projizieren. Die afferenten Fasern des Plexus mesentericus verlaufen durch die Nervi splanchnici (MORRISON, 1973). Unter anderen Möglichkeiten kommt in Frage, daß das Cerebellum für die beobachteten Atmungswirkungen verantwortlich ist.

Um die Bedeutung des Kleinhirns bei den beobachteten Atmungswirkungen zu untersuchen, wurden die Atmungsparameter bei Reizung des Plexus mesentericus vor und nach Cerebellektomie untersucht. Die wesentlichen Veränderungen nach Cerebellektomie waren 1. daß die Reizung des Plexus mesentericus nicht mehr zu einer deutlichen oder sogar zu einem völligen Fehlen der Erregung der inspiratorischen Intercostalmuskulatur (s. Abb. 24) führt, 2. daß die Reizung des Plexus mesentericus nur zu einer teilweisen Hemmung der Aktivität des Nervus phrenicus führt (im Vergleich zur vollständigen Hemmung insbesondere bei inspiratorischer Reizung, wie sie mit intaktem Kleinhirn beobachtet wurden), 3. daß nach Entfernung des Kleinhirns die Reizung des Plexus mesentericus zu einer Verminderung des Atemzugvolumens führte, die vor der Cerebellektomie nicht beobachtet wurde. Die nahezu unveränderten Blutdruckreaktionen vor und nach Cerebellektomie zeigen, daß das Kleinhirn insbesondere das Atemungssystem aber nicht den Kreislauf, beeinflußt. Die deutliche Verminderung des Atemzugvolumens kommt zustande durch Wegfall der Erregung der inspiratorischen Intercostalmuskulatur. Diese Experimente zeigen, daß das Kleinhirn eine bedeutende Rolle bei der Umschaltung von Zwerchfell- auf Intercostalmuskelatmung während der Reizung des Plexus mesentericus spielt. Eine Schädigung des Hirnstammes erscheint unwahrscheinlich, da das Atmungssystem auf Carotissinusnervenreizung und auf CO_2 reagierte und die Blutdruckwirkungen nach Cerebellektomie ebenfalls unverändert waren.

Nach Cerebellektomie führt die elektrische Reizung des Plexus mesentericus nur zu einer verminderten Hemmung. Dieser Befund legt es nahe anzunahmen, daß ein Teil der Hemmung des efferenten Phrenicus durch das Cerebellum bewirkt wird. DECIMA und VON EULER

(1969) zeigten, daß eine hochfrequente (200 Imp · s^{-1}) Reizung des Lobus anterior cerebelli in decerebrierten Katzen zu einer Hemmung der efferenten Aktivität des Nervus phrenicus führt. Weiterhin berichteten LOESCHCKE und TROUTH (1974) starke Änderungen des Atemzugvolumens bei Reizung von verschiedenen Arealen des Cerebellums. Die Änderungen des Atemzugvolumens reichten von Verminderungen bis zu deutlichen Steigerungen des Atemzugvolumens. Das Fehlen der Erregung der Intercostalmuskeln nach Entfernung des Cerebellums könnte die Folge eines Fehlens des Tonus der Skelettmuskeln, bedingt durch die Cerebellektomie sein, oder es könnte durch das Fehlen eines spezifischen neuronalen excitatorischen Inputs vom Cerebellum zu den intercostalen inspiratorischen Motoneuronen zustande gekommen sein. Diese Frage kann nicht beantwortet werden, da über den Einfluß des Cerebellums auf die Atmung nur wenig Information erhältlich ist. Hier ist ein weites Gebiet für weitere Untersuchungen offen.

4.2.6 Ist die Phrenicushemmung sekundär zur Erregung der inspiratorischen Interkostalmuskeln?

DECIMA und v. EULER (1969) und REMMERS (1973) haben gezeigt, daß die Reizung der Interkostalmuskeln reflektorisch die Motoneuronen des Phrenicus hemmt. Ein Teil der Hemmung der efferenten Aktivität des N. phrenicus, die bei den hier durchgeführten Untersuchungen beobachtet wurden, könnte auf Grund der Erregung der Interkostalmuskeln zustande kommen.

Die Reizung des Plexus mesentericus führt auch beim paralysierten Tiere zu einer vollständigen Hemmung der Aktivität des N. phrenicus. Die inspiratorische Interkostalmuskulatur kann jedoch wegen der Blockade der neuromuskulären Erregungsübertragung nicht mehr aktiviert werden. Somit werden auch die "Propriorezeptoren" der

Interkostalmuskeln nicht gereizt. Die Afferenzen aus der Interkostalmuskulatur können daher nicht für die Hemmung der Phrenicus Motoneurone verantwortlich sein. Weiterhin beträgt die Latenzzeit für den Beginn der Hemmung der Phrenicusaktivität zwischen 15 und 20 ms, während die für den Beginn der Erregung der inspiratorischen Interkostalmuskulatur 20 - 25 ms beträgt. Wäre die Hemmung des N. phrenicus secundär zu der Erregung der inspiratorischen Interkostalmuskulatur, so müßte sie später eintreten, was offensichtlich nicht der Fall ist. Die Afferenzen aus der Interkostalmuskulatur können daher nicht für die Hemmung der Zwerchfell-Aktivität verantwortlich sein.

Die gemessenen kurzen Latenzzeiten für die Hemmung und die Erregung zeigen relativ schnell-leitende Bahnen an. Die möglichen Bahnen über die die Atmungswirkungen laufen, sind schematisch in der Abb. 42 dargestellt.

4.2.7 Mögliche Rezeptoren für die Atmungsantworten bei Reizung des Plexus mesentericus

Da in den durchgeführten Experimenten die Leitungsgeschwindigkeit der gereizten mesenterialen Nerven nicht gemessen wurden, ist es schwierig, den Typ der gereizten sensorischen Fasern zu bestimmen. Aus den Ergebnissen, die durch die Variation der Reizparameter Spannung, Reizfrequenz, Impulslänge, erhalten wurden, können jedoch einige Schlüsse indirekt gezogen werden. Bei einer Impulslänge von 2 ms wurden maximale Atmungswirkungen bei Reizimpulsen zwischen 4 und 6 V und Reizfrequenzen zwischen 10 und 40 Imp $\cdot$ s^{-1} gemessen. Dies zeigt, daß möglicherweise dünne myelinisierte oder nicht myelinisierte Fasern für die beobachteten Atmungsantworten bei Reizung des Plexus mesentericus verantwortlich sind.

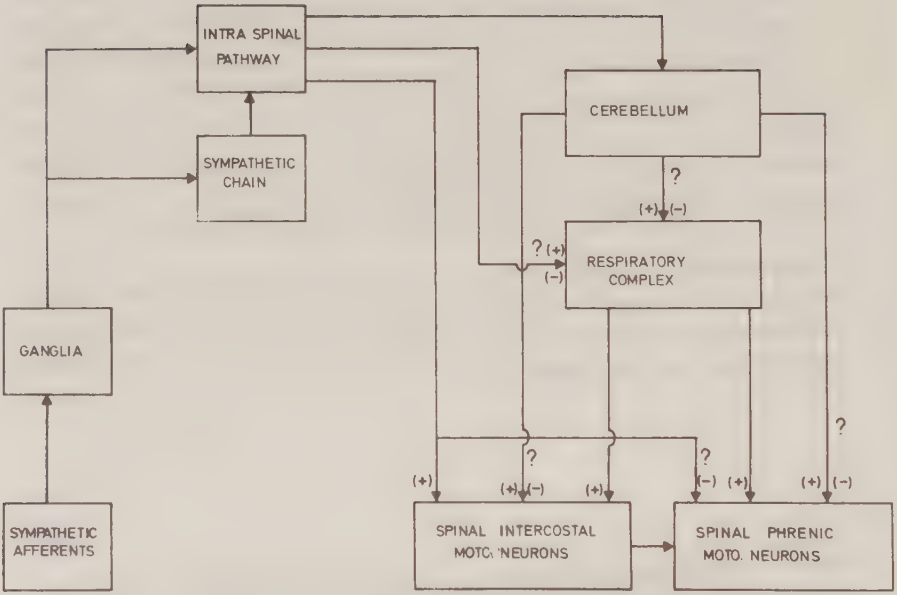


Abb. 42: Schematische Darstellung der möglichen Bahnen für die Atmungswirkungen bei Reizung des Plexus mesentericus.

Dehnung von Dünndarmabschnitten führte ebenfalls 1. zu einem initialen Atemstillstand in Inspirationsposition, 2. zu einer Abnahme der Amplitude der integrierten efferenten Phrenicusaktivität und 3. zu einer initialen tonischen Erregung der inspiratorischen Intercostalmuskulatur. Diese Atemantworten haben das gleiche Muster wie die bei elektrischer Reizung des Plexus mesentericus. Die Rezeptoren, die für die beobachteten Atmungsantworten verantwortlich sind, können entweder im Darm oder im Mesenterium, in der Nähe des Darms, gelegen sein.

4.2.8 Afferente Bahnen für die Atmungswirkungen bei Reizung des Plexus mesentericus

SHARMA and NASSET (1962) haben gezeigt, daß die sensorischen Fasern der Mesenterialnerven drei verschiedenen Bahnen angehören. 1. Verlaufen sie durch die Nervi splanchnici, 2. durch die abdominalen Vagusnerven, 3. zusammen im abdominalen Skelettmuskelnerven. Die Ergebnisse in dieser Arbeit, die mit Denervierung und elektrischem Reiz des Plexus mesentericus erhalten wurden, sind wie folgt: 1. Nach beidseitiger cervikaler Vagotomie waren die Atmungsantworten noch vorhanden. 2. Nach bilateraler Splanchnikotomie waren die Atmungsantworten verschwunden. Dies zeigt, daß die Nervi splanchnici die wichtigste afferente Bahn für die Atmungsantworten bei elektrischer Reizung des Plexus mesentericus sind. Weiterhin führt die elektrische Reizung des durchtrennten Endes des N. splanchnicus major zum initialen inspiratorischen Atemstillstand, der gefolgt wird von einer schrittweisen Erholung bis auf die Kontrollwerte. Die Ergebnisse sind vergleichbar mit denen bei Reizung des Plexus mesentericus. Die elektrische Reizung des abdominalen Vagus andererseits führte nicht zu Änderungen in den Atmungsgrößen. Die Ergebnisse zeigen, daß der wichtigste afferente sensorische Weg durch die Nervi splanchnici verläuft und nicht über die abdominalen Nervi vagi.

4.3 Kardiovaskuläre Wirkungen der Reizung der abdominalen autonomen afferenten Nerven

Bei den hier durchgeführten Experimenten wurde ein Anstieg des arteriallen Blutdruckes regelmäßig bei der Reizung des durchtrennten zentralen Endes des Plexus mesentericus, der Milz- und Nierennerven beobachtet. Ein Anstieg des arteriellen Blutdruckes wurde ebenfalls bei vaskulärer Perfusion von isolierten Darmabschnitten mit Acetylcholin, Nikotin, Natriumcyanid und mit CO_2 äquilibrierten Tyrodelösungen beobachtet (CHERNIGOWSKY, 1976; FRANK, 1975; SARNOFF und YAMADA, 1959). Die Ergebnisse der hier durchgeführten Experimente stehen in Einklang mit diesen in der Literatur berichteten Untersuchungen. CHERNIGOWSKY (1976) berichtete z.B. ebenfalls einen Anstieg des arteriellen Blutdruckes bei Perfusion der Milzarterie mit Substanzen wie Acetylcholin. CALARESU et al. (1976) berichteten einen Anstieg des arteriellen Blutdruckes bei elektrischer Reizung der afferenten Nierennerven. Auch in den hier durchgeführten Experimenten trat ein signifikanter Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdruckes bei elektrischer Reizung der Nierennerven auf. Andererseits beobachteten AARS und AKRE (1970) einen Abfall des arteriellen Blutdruckes bei der Reizung von Nierennerven in narkotisieren Kaninchen. Die unterschiedlichen Befunde könnten speciesbedingt sein.

4.3.1 Die Bedeutung der Carotissinus- und Aortennerven für die Blutdruckwirkungen bei Reizung des Plexus mesentericus

Bei den in der Literatur berichteten Experimenten wurden die Änderungen des arteriellen Blutdruckes bei intakten Sinus- und Aortennerven untersucht (CHERNIGOWSKY, 1976; FRANK, 1975). Deshalb wurden in den hier durchgeführten Experimenten die Blut-

druckwirkungen bei Reizung des Plexus mesentericus mit und ohne Sinus- und Aortennerven untersucht. Die wesentlichsten Beobachtungen dieser Experimente sind wie folgt:

1. der Anstieg im systolischen und diastolischen Blutdruck war stärker ausgeprägt nach bilateraler Durchtrennung der Sinus- und Aortennerven.

2. Während der poststimulatorischen Phase war die Wiedereinstellung des arteriellen Blutdruckes bei durchtrennten Sinus- und Aortennerven langsamer.

Die Pressorezeptoren der Carotissinus- und Aortenrezeptoren üben einen tonischen hemmenden Einfluß auf die spinalen efferenten Sympathikusneurone aus. Nach Denervierung der Sinus- und Aortennerven besteht dieser inhibitorische Einfluß nicht mehr. Deshalb kann eine Reizung des Plexus mesentericus nach bilateraler Sinus- und Aortennervendurchtrennung zu größeren Anstiegen des arteriellen Blutdruckes führen. Bei Tieren mit durchtrennten Sinus- und Aortennerven verläuft die Wiedereinstellung des arteriellen Blutdruckes nach Beendigung der Reizung wesentlich langsamer (20 s) als bei Tieren mit intakten Sinus- und Aortennerven (5 s).

Die vergleichbar lange Wiedereinstellungszeit (20 s) für den arteriellen Blutdruck macht es unwahrscheinlich, daß allein neuronale Mechanismen für die verzögerte Rückkehr verantwortlich sind. Hormonelle vasoaktive Substanzen, die während der Reizung des Plexus mesentericus ausgeschüttet worden sind, sollten daher beteiligt sein.

4.3.2 Die Rolle der Nieren bei der Blutdruckantwort auf elektrische Reizung des Plexus mesentericus

Bei Katzen, deren Sinus- und Aortennerven denerviert waren, führte die elektrische Reizung des Plexus mesentericus zu einem Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdruckes. Nach bilateraler Denervierung der Nieren war die systolische Blutdruckantwort vermindert. Diese Ergebnisse weisen auf eine Aktivierung der Nierennerven bei Reizung des Plexus mesentericus hin. Erregungssteigerungen in der efferenten Nierenaktivität konnten bei Reizung des Plexus mesentericus registriert werden (Abb. 31). Reizung des abdominalen Vagus führte jedoch nicht zu einer Aktivierung der Nierennervenaktivität. Die Latenzzeit für die Erregung der Nierennerven betrug zwischen 100 und 120 ms. Diese großen Latenzzeiten deuten auf einen komplexen zentralen Mechanismus hin. Die Ergebnisse weisen daraufhin, daß die gesteigerte Nierennervenaktivität zu einer renalen Vasokonstriktion führt. Vasokonstriktionen der Nierengefäße bei elektrischer Reizung des Plexus mesentericus wurde bereits von JOHANSON und LANGSON (1964) beschrieben. Da bei Reizung des abdominalen Vagus kein deutlicher Anstieg der Nierennervenaktivität auftrat, kann man annehmen, daß die sympathischen mesenterialen Afferenzen afferente Bahnen für den intestinalen Reflex darstellen. Elektrische Reizung der efferenten Nierennerven führt zu einer Ausschüttung von Renin aus den Nieren (VANDER, 1965; COOTE et al., 1972). Kürzlich haben ZANCHETTI et al. (1976) auf die Bedeutung der Nierennerven bei der Reninausschüttung hingewiesen. Diese Befunde machen es wahrscheinlich, daß das Renin-Angiotensin an den Blutdruckreaktionen, die bei Reizung des Plexus mesentericus beobachtet wurden, beteiligt ist. Um diese Hypothese zu testen, wurden beide Nierenarterien und Nierenvenen abgeklemmt und der Plexus mesentericus elektrisch gereizt. Bilaterales Abklemmen der Nierengefäße führt bereits zu einer Verminderung des arteriellen Blutdruckes vor der Reizung und führte weiterhin zu einer verminderten Blutdruckantwort während der elektrischen Reizung des Plexus mesentericus. Eine Schädigung der Nieren- und der Nierennerven durch die Abklemmung kann ausgeschlossen

werden, da die Blutdruckantworten nach Wiederöffnen der Nierengefäße nahezu unverändert waren. Die Ergebnisse zeigen, daß bei der Reizung des Plexus mesentericus vasoaktive Substanzen aus der Niere freigesetzt werden. Eine der bekannten blutdrucksteigernden Substanzen aus der Niere ist das Angiotensin II, das von Renin aktiviert wird.

Die Bedeutung des Angiotensin wurde durch Anwendung eines spezifischen Angiotensin II Antagonisten (I-Sarkosine-8-Alanine Angiotensin II) SARLASIN (Beckman) untersucht. Nach Infusion des Angiotensin II Antagonisten wurden folgende Beobachtungen in dieser Untersuchung gemacht:1.Die Infusion des Angiotensin II Antagonisten führt zu einer Abnahme des arteriellen Blutdruckes. 2. Die Blutdruckantworten bei elektrischer Reizung des Plexus mesentericus waren deutlich vermindert.

Eine Abnahme des arteriellen Blutdruckes nach Infusion des Angiotensin II Antagonisten wurden ebenfalls von TRIPPODO et al. (1977) in sinus- und aortennerven-denervierten Kaninchen beobachtet. Eine intravenöse Injektion von 2 $\mu g \cdot ml^{-1}$ von Noradrenalin führte zu einem deutlichen Blutdruckanstieg. Dies zeigt, daß der Angiotensin II Antagonist adrenergische Mechanismen nicht blockiert. Die hier durchgeführten Messungen des Reningehaltes des Nierenvenenblutes haben eine Zunahme der Reninkonzentration zusammen mit ansteigendem Blutdruck gezeigt. Dieses stärkt weiterhin die Annahme, daß das Renin Angiotensinsystem während der Reizung des Plexus mesentericus bei der Blutdrucksteigerung beteiligt ist.

Die Beteiligung des Renin-Angiotensinsystems bei der Blutdruckantwort bei Reizung des Plexus mesentericus führt zu der Frage, ob das Renin-Angiotensin allein für den Blutdruckanstieg verantwortlich ist, oder ob es wirksam ist, indem es die adrenergen Systeme beeinflußt. REGOLI et al. (1974) haben gezeigt, daß das Angiotensin II 1. direkt auf das cardiovaskuläre System wirkt,

daß es aber auch ein "Modulator" für die Sympathikusaktivität ist, indem es die Ausschüttung von Norepinephrin steigert (HUGHES and ROTH, 1969, 1971). Weiterhin haben FELDBERG und LEWIS (1964, 1965) gezeigt, daß die Ausschüttung von Adrenalin aus den Nebennieren nach Infusion von Angiotensin II erhöht war. Die beobachteten Blutdruckantworten bei Reizung des Plexus mesentericus können also entweder direkt auf der Wirkung des Angiotensin II beruhen oder aber auch auf der Aktivierung des adrenergen Systems. Die möglichen Mechanismen, die bei den Blutdruckantworten beteiligt sind, sind in der Abb. 43 schematisch dargestellt.

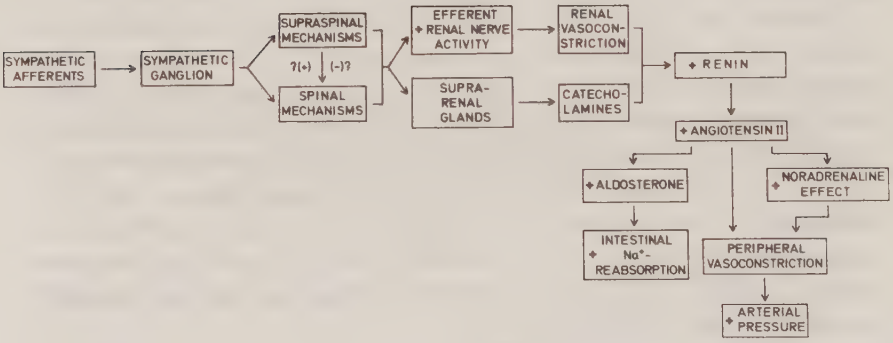


Abb. 43: Schematische Darstellung der Bedeutung des Renin-Angiotensin-Systems bei Reizung der sympathischen Afferenzen (Plexus mesentericus).

4.3.3 Die Bedeutung des Renin-Angiotensinsystems

In der vorangegangenen Diskussion wurde auf die mögliche Bedeutung des Renin-Angiotensinsystems bei dem Blutdruckanstieg während der Reizung des Plexus mesentericus hingewiesen. Neben seiner Wirkung auf das Herz-Kreislaufsystem ist Angiotensin II ein bedeutender Stimulator für die Ausschüttung von Aldosteron aus der Nebennierenrinde. Es ist bekannt, daß Aldosteron zu einer Steigerung der Natriumaufnahme über die renalen Tubuli führt. Im Verdauungstrakt findet die Natriumabsorption hauptsächlich im Dünndarm statt. Der mesenterial-renale-Reflex könnte unter physiologischen Bedingungen durch seine Wirkung auf das Aldosteronhormon die Natrium- und auch die Wasseraufnahme im Dünndarm steigern (Abb. 43). Diese Annahme muß jedoch experimentell durch Messung des Plasmaaldosterongehaltes bei Reizung des Plexus mesentericus bestimmt werden.

4.3.4 Wirkungen elektrischer Reizung des Plexus mesentericus auf die Herzfrequenz

Bei den durchgeführten Experimenten ergaben sich bei der elektrischen Reizung des Plexus mesentericus die folgenden Veränderungen in der Herzfrequenz:

1. in der Anfangsphase der elektrischen Reizung zwischen 0 - 10 s kam es zum Anstieg der Frequenz,

2. kurz danach kehrte diese auf den Ausgangswert zurück,

3. in der Phase nach der Reizung kam es zur Erniedrigung der Frequenz, bezogen auf den Kontrollwert.

Der von uns beobachtete anfängliche Anstieg der Herzfrequenz wird auch von anderen Autoren geschildert, die mit chemischen Substanzen (z.B. Acetylcholin) die mesenterialen, sensorischen Rezeptoren gereizt haben (CHERNIGOWSKY, 1976; FRANK, 1975; SARNOFF und YAMADA, 1969). Die bei der Reizung des Plexus mesentericus beobachtete Herzfrequenzsteigerung mag teilweise den Anstieg des systolischen Blutdruckes bedingen.

Nach einem anfänglichen Anstieg kehrte die Herzschlagfrequenz schon während der Reizung des Plexus mesentericus auf den Ausgangswert zurück, dabei waren die Sinus- und Aortennerven intakt. Während der ganzen Reizzeit blieb die Herzfrequenz erhöht, wenn die Sinus- und Aortennerven durchschnitten waren. Das heißt: Die primäre Antwort in der Herzfrequenz scheint die Tachykardie zu sein. Bei intakten Sinus- und Aortennerven wird sie überlagert von der Wirkung der Pressorezeptoren.

Nach Beendigung der elektrischen Reizung kommt es zum Abfall der Herzfrequenz. Andere Autoren beobachteten bei der chemischen oder elektrischen Reizung der mesenterialen sensorischen Nerven keine Frequenzerniedrigung (FRANK, 1975; SARNOFF und YAMADA, 1969). In der Phase nach der Reizung blieb die Herzschlagfrequenz erniedrigt selbst nach beidseitiger Durchtrennung der Sinus- und Aortennerven. Dieses zeigt, daß die Pressorezeptoren nicht verantwortlich sind. Nach bilateraler Nierendenervierung kam es zu keinem Frequenzanstieg. Weiterhin verschwand die Bradykardie nach beidseitigem Verschluß der Nierengefäße. Diese Resultate lassen vermuten, daß ein humoraler Mechanismus verantwortlich ist. Selbst 25 Sekunden nach der Reizperiode (Abb. 31) dauerte die Bradykardie an. Es deutet daraufhin, daß eine humorale Substanz beteiligt ist. Intravenöse Infusion von Angiotensin II führt zu Bradykardie, wenn die Vagusnerven intakt sind (Abb. 40). (GOODMAN und GILLMAN, 1970). In der vorliegenden Untersuchung wurde ein Anstieg der Reninkonzentration im renalen venösen Blutplasma gefunden, wenn der Plexus mesentericus gereizt wurde. Nach bilateraler Vagotomie wurde keine Herzschlagfrequenzverminderung nach der Reizung gefunden.

Alle diese Beobachtungen legen die Vermutung nahe, daß das Renin-Angiotensin-System verantwortlich ist für die Frequenzverminderung in der Phase nach der Reizung.

4.3.5 Die afferenten Bahnen für die kardiovaskulären Wirkungen der Reizung des Plexus mesentericus

Die senorischen Impulse aus dem Gebiet des Plexus mesentericus erreichen das Zentralnervensystem

1. über die Nervi splanchnici (z.B. MORRISON, 1973)
oder
2. über die abdominalen Vagusnerven (SHARMA und NASSET, 1962; PAINTAL, 1973).

In den vorliegenden Experimenten führte bilaterale Vagotomie nicht zur Absenkung des arteriellen Blutdruckes, der vorher durch elektrische Reizung des Plexus mesentericus erhöht worden war. Auf der anderen Seite verschwanden die Antworten nach beidseitiger Durchtrennung der Nervi splanchnici. Diese Resultate deuten daraufhin, daß sie die hauptsächlichen afferenten Bahnen sind, über die die kardiovaskulären Veränderungen bei Reizung des Plexus mesentericus vermittelt werden.

5. Zusammenfassung

In der hier vorgelegten Untersuchung wurden Atmungs- und Kreislaufwirkungen der elektrischen Reizung des zentralen Stumpfes des durchtrennten Plexus mesentericus bei mit Chloralose-Urethan narkotisierten Katzen vorgelegt. Der Einfluß der Carotissinusnerven und Aortennerven bei den beobachteten Effekten wurde untersucht. Die Wirkungen der Reizung des Plexus mesentericus auf die Aktivität des N. phrenicus und die der Intercostalmuskulatur wurde beobachtet, um Informationen über die neuronalen Mechanismen, die an den Atemantworten beteiligt sind, zu gewinnen. Weiterhin wurde die Bedeutung des Renin-Angiotensin-Systems für die beobachteten Kreislaufantworten untersucht. Die Bedeutung des efferenten N. splanchnicus und des abdominalen Vagus bei den beobachteten Atmungs- und Kreislaufwirkungen wurde untersucht. Ferner wurden andere afferente abdominale Nerven wie die Nieren- und Milznerven elektrisch gereizt. Die Ergebnisse wurden mit denen bei Reizung des Plexus mesentericus verglichen. Die Ergebnisse der hier vorgelegten Arbeit sind wie folgt:

1. Die Atmungsantworten bei kontinuierlicher elektrischer Reizung des Plexus mesentericus bestanden aus einem initialen inspiratorischen Atemstillstand, einer schrittweisen Erhöhung des Atemzuvolumens und schließlich einer Periode mit vergrößertem Atemzugvolumen, der Atemfrequenz und der Minutenventilation.

2. Atmungsantworten zeigten sich von 3.0 Volt ab (10 Imp $\cdot$ s^{-1}, 2.0 ms Impulslänge). Maximale Atemantworten wurden bei Reizspannungen zwischen 4.0 und 6.0 Volt beobachtet.

3. Bei Reizspannungen zwischen 4.0 und 6.0 Volt wurden maximale Änderungen der Atemgröße bei Reizfrequenzen zwischen 10 und 40 Imp $\cdot$ s^{-1} beobachtet.

4. Das Atemantwortmuster war nach bilateraler Sinus- und Aortennervendurchtrennung unverändert.

5. Der initiale inspiratorische Atemstillstand wurde begleitet von einer vollständigen Hemmung der Aktivität des N. phrenicus und gleichzeitig einer tonischen Aktivität der inspiratorischen Intercostalmuskeln. Zum Ende der Reizperiode hin kehrte die Amplitude der integrierten Aktivität des N. phrenicus auf den Ausgangswert zurück. Die Amplitude des Atemzugvolumens und die der integrierten rhythmischen Aktivität der inspiratorischen Intercostalmuskeln war jedoch über den Kontrollwert hinaus erhöht.

6. Die initiale Hemmung und die langsame Erholung der efferenten Phrenicusaktivität waren identisch vor und nach Paralysierung der Katzen mit Flaxedil bei kontinuierlicher elektrischer Reizung des Plexus mesentericus.

7. Dehnung von kleinen Darmabschnitten führten zu einem initialen inspiratorischen Atemstillstand und einer deutlichen tonischen Erregung der inspiratorischen Intercostalmuskeln. Gleichzeitig wurde eine Verminderung der Aktivität des N. phrenicus beobachtet.

8. Während der kontinuierlichen Reizung des Plexus mesentericus war die Inspirationsdauer (T_I) signifikant vermindert, während die Dauer der Exspiration unverändert blieb.

9. Kurzzeitige elektrische Reizungen des Plexus mesentericus zu Beginn der Inspiration führten zu einer vollständigen und anhaltenden Hemmung der Aktivität des N. phrenicus mit einem gleichzeitigen Anstieg der Aktivität der inspiratorischen Intercostalmuskeln. Die Amplitude des Atemzugvolumens war jedoch nicht signifikant geändert.

10. Die Latenzzeit für die Erregung der inspiratorischen Muskulatur betrug 20 - 25 ms und die für die Hemmung der Aktivität des N. phrenicus etwa 15 - 20 ms.

11. Kurzzeitige Reizungen des Plexus mesentericus in der Exspirationsphase führten zu einem Anstieg der Aktivität der inspiratorischen Intercostalmuskeln und zu einer Spirometerbewegung in inspiratorischer Richtung. Die Amplitude der Aktivität des N. phrenicus war bei der nächsten Inspiration verkleinert.

12. Bei kurzzeitiger exspiratorischer Reizung des Plexus mesentericus wurde die Ausatmungsdauer (T_E) und die Atemzykluslänge (T_{TOT}) deutlich verlängert.

13. Nach Cerebellektomie führte die elektrische Reizung des Plexus mesentericus nur noch zu einer teilweisen Hemmung der Aktivität des N. phrenicus. Die Aktivität der inspiratorischen Intercostalmuskulatur wurde nun nicht mehr gesteigert. Dies führte zu einer deutlichen Verminderung des Atemzugvolumens.

14. Bilaterale cervikale Vagotomie verändert die Atmungsantworten bei Reizung des Plexus mesentericus nicht.

15. Die respiratorische Veränderung nach der elektrischen Reizung des Plexus mesentericus tritt nach bilateraler Splanchnikotomie nicht mehr auf.

16. Kontinuierliche elektrische Reizungen der afferenten Nierennerven und der afferenten Milznerven führten zu einer initialen Hemmung, gefolgt von einem Anstieg der Ventilation. Die initiale Verminderung des Atemzugvolumens bei Reizung dieser Nerven war nicht so deutlich ausgeprägt wie bei der Stimulation des Plexus mesentericus.

17. Die elektrische Reizung des zentralen Stumpfes des durchtrennten N. splanchnicus major führt ebenfalls zu einem inspiratorischen initialen Atemstillstand, gefolgt von einer langsamen Erholung auf den Ausgangswert.

18. Elektrische Reizungen des durchtrennten zentralen Stumpfes des abdominalen Vagus mit Frequenzen zwischen 2.5 bis 10 Imp · s^{-1} führten zu keinen Veränderungen des Atemzugvolumens. Bei Reizfrequenzen mit 20 Imp · s^{-1} wurde beim Versuchstier eine Brechreaktion ausgelöst.

19. Die elektrische Reizung des Plexus mesentericus führt zu einem Anstieg des systolischen und diastolischen arteriellen Blutdruckes. Der maximale Anstieg des Blutdruckes wurde bei Reizungen mit 4 - 6 Volt, bei 10 Imp · s^{-1} und 2.0 ms Impulsdauer beobachtet. Die optimalen Reizfrequenzen für den Anstieg des arteriellen Blutdruckes betrugen zwischen 10 und 40 Imp · s^{-1}.

20. Der Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdruckes bei kontinuierlicher elektrischer Reizung des Plexus mesentericus war nach bilateraler Durchtrennung der Sinus- und Aortennerven größer.

21. Nach bilateraler Denervierung der Nierennerven war die Amplitude der Blutdruckantworten, insbesondere die des systolischen Druckes, vermindert.

22. Die efferente Nierennervenaktivität (linke Niere) stieg bei kurzzeitiger elektrischer Reizung des durchschnittenen Plexus mesentericus an. Die Latenzzeit für die Aktivitätssteigerung betrug 100 - 120 ms. Vergleichbare Reizungen des durchtrennten abdominalen Vagus führte zu keiner deutlichen Aktivitätssteigerung in den Nierennerven.

23. Nach bilateralem Abklemmen der Nierengefäße trat eine deutliche Verminderung des Anstiegs des arteriellen Blutdruckes auf bei elektrischer Reizung des Plexus mesentericus. Nach Wiederöffnen der Klemmen wurde eine teilweise Erholung der Blutdruckantwort beobachtet.

24. Die Aktivität von Renin aus Nierenvenen-Plasma stieg signifikant während kontinuierlicher Reizung (1. Minute) des Plexus mesentericus an.

25. Die Amplitude des Anstiegs des arteriellen Blutdruckes war nach intravenöser Infusion des Angiotensin II Antagonisten (1-Sarkosine-8-Alanin Angiotensin II) signifikant vermindert. Nach Infusion des Angiotensin II Antagonisten war der Anstieg des arteriellen Blutdruckes bei intravenöser Infusion von 2.0 $\mu g \cdot ml^{-1}$ von Noradrenalin nicht verändert.

26. Bei intakten Sinus- und Aortennerven trat bei elektrischer Reizung des Plexus mesentericus ein initialer Anstieg der Herzschlagfrequenz auf, der jedoch schnell adaptierte. In der Phase nach Beendigung der Reizung trat eine Abnahme der Herzschlagfrequenz auf.

27. Elektrische Reizung des Plexus mesentericus, nach bilateraler Durchtrennung der Sinus- und Aortennerven führt zu einem Anstieg der Herzschlagfrequenz während der Reizperiode. In der Phase nach der Reizung trat die gleiche Verminderung in der Herzschlagfrequenz, wie mit intakten Sinus- und Aortennerven, auf.

28. Nach bilateraler Nierennervendenervierung trat keine Änderung in der Herzschlagfrequenz bei elektrischer Reizung des Plexus mesentericus auf. Die Größe der Abnahme der Herzschlagfrequenz in der poststimulatorischen Phase war jedoch vermindert.

29. Nach Abklemmen der Nierengefäße trat keine Änderung in der Herzschlagfrequenz während der Reizung des Plexus mesentericus auf. Dies wurde auch nicht in der poststimulatorischen Phase beobachtet.

30. Elektrische Reizung des Plexus mesentericus nach bilateraler Vagotomie führte zum Wegfall der Herzfrequenzantworten, jedoch bleiben die Änderungen des arteriellen Blutdruckes unbeeinflußt.

31. Der Anstieg des arteriellen Blutdruckes (des systolischen und des diastolischen) wurde ebenfalls bei elektrischer Reizung der afferenten Nieren- und Milznerven beobachtet.

32. Bilaterale Splanchnicotomie führte zum Wegfall der kardiovaskulären Wirkungen bei Reizungen des Plexus mesentericus.

Aus den erhaltenen Ergebnissen werden folgende Schlüsse gezogen:

1. Elektrische Reizungen des Plexus mesentericus führten zu einem Umschalten des Atemtypus von Zwerchfell auf Intercostalmuskelatmung. Dieser paradoxe Atemtyp bei Reizung des Plexus mesentericus wird durch das Cerebellum bewirkt.

2. Die peripheren Pressorezeptoren scheinen keine Rolle bei der initialen Hemmung des Atemzugvolumens zu spielen. Die arteriellen Chemorezeptoren haben keine bedeutende Wirkung bei der Steigerung der Atmungsgrößen während der späteren Phase der Reizung des Plexus mesentericus.

3. Die sensorischen Rezeptoren, die für die Atmungsantworten verantwortlich sind, sind sowohl im Darmlumen als auch im Mesenterium in der Nähe des Darms gelegen.

4. Die zum sympathischen Nervensystem gehörenden Nervi splanchnici stellen die wichtigsten afferenten Bahnen für die beschriebenen Atmungs- und Kreislaufwirkungen dar.

5. Vergleichbare Atemantworten können auch bei Reizung anderer sympathischer Nerven erzielt werden. Sie treten jedoch nicht bei Reizung von parasympathischen Nerven, wie dem abdominalen Vagus auf.

6. Es wird angenommen, daß die Umschaltung von Zwerchfell- auf Intercostalmuskelatmung einen Schutzreflex darstellt. Dieser Schutzreflex tritt auf bei einem Anstieg des Druckes im Dünndarmlumen.

7. Die Pressorezeptoren der Sinus- und Aortenregionen üben einen tonischen hemmenden Einfluß auf den Anstieg des arteriellen Blutdruckes bei Reizung des Plexus mesentericus aus. Der Anstieg des arteriellen Blutdruckes bei Reizung des Plexus mesentericus beruht auf dem Renin-Angiotensin-system.

6. Liste der Abkürzungen und Symbole

Symbole	Definition	Einheit
V_T	Atemzugvolumen	ml
f	Atemfrequenz	min^{-1}
$\dot{V}_E$	Atemminutenvolumen	$ml \cdot min^{-1}$
T_{TOT}	Atemzykluslänge	s
T_I	Inspirationsdauer	s
T_E	Exspirationsdauer	s
HF	Herzschlagfrequenz	min^{-1}
P_a	arterieller Blutdruck	kPa
$P_{E\ CO_2}$	exspiratorischer CO_2-Partialdruck	kPa
I I M A	Integrierte Inspiratorische Muskelaktivität	Amplitude (mm)
I P N A	Integrierte N. phrenicus Aktivität	Amplitude (mm)
I R N A	Integrierte efferente Nierennerven-Aktivität	Amplitude (mm)
P R A	Plasma-Renin-Aktivität (A_I)	$ng \cdot ml^{-1} \cdot hr^{-1}$

7. Literaturverzeichnis

Aars, H. and Akre, S.: Reflex changes in sympathetic activity and arterial pressure evoked by afferent stimulation of the renal nerve.
Acta Physiol. Scand 78, 184-188, 1970

Andrews, C.J.H.; Andrews, W.H.H. and Orbach, J.: A sympathetic reflex elicited by distension of the mesenteric venous bed.
J. Physiol. (Lond) 226, 119-131, 1972

Beacham, W.S. and Kunze, D.C.: Renal receptors evoking a spinal vasomotor reflex.
J. Physiol. (Lond) 201, 73-85, 1969

Bessou, P. and Perl. E.R.: A movement receptor of the small intestine.
J. Physiol. (Lond) 182, 404-425, 1966

Bishop, W.S.; Lombardi, F.; Malliani, A.; Pagani, M. and Recordati, G.: Reflex sympathetic tachycardia during intravenous infusions in chronic spinal cats.
Am. J. Physiol. 230, 25-29, 1976

Boyer, G.O. and Scher, A.M.: Significance of mesenteric arterial receptors in the reflex regulation of systemic blood pressure.
Circ. Res. 13, 845-848, 1960

Breuer, J.: Self steering of respiration through the nervous vagus. (Engl. Trans.).
In: Breathing: Hering-Breuer Centenary Symposium. Ed. R. Porter. London-Churchill, 365-394, 1970

Brown, A.M.: Excitation of afferent cardiac sympathetic nerve fibers during myocardial ischaemia.
J. Physiol. (Lond) 190, 35-53, 1967

Brown, A.M. and Malliani, A.: Spinal sympathetic reflexes initiated by coronary receptors.
J. Physiol. (Lond) 212, 685-705, 1971

Calaresu, F.R.; Stella, A. and Zanchetti, A.: Haemodynamic responses and Renin release during stimulation of afferent renal nerves in the cat.
J. Physiol. (Lond) 255, 687-700, 1976

Chernigowsky, V.N.: Tissue receptors. Historical scope. Modern View. Perspectives. Somatosensory and Visceral receptor mechanisms.
Ed.: Iggo, A. and Ilyinsky, O.B., Prog. in Brain Research 43, 3-14, 1976

Cohen, M.I.: Phrenic and recurrent laryngeal discharge patterns and the Hering-Breuer reflex.
Am. J. Physiol. 228, 1489-1496, 1975

Coote, J.H.; Johns, E.J.; Macleod, V.H. and Singer, B.: Effect of renal nerve stimulation, renal blood flow and adrenergic blockade on plasma Renin activity in the cat.
J. Physiol. (Lond) 226, 15-36, 1972

Decima, E.E. and von Euler, C.: Intercostal - to - Phrenic reflexes in the spinal cat.
Acta Physiol. Scand. 75, 568-579, 1969

Decima, E.E. and von Euler, C.: Intercostal and cerebellar influences on efferent phrenic activity in the decœrebrate cat.
Acta Physiol. Scand. 76, 148-158, 1969

Downman, C.B.B.: Skeletal muscle reflexes of splanchnic and intercostal nerve origin in acute spinal and decerebrate cats.
J. Neurophysiol. 18, 217-235, 1955

Feldberg, W. and Lewis, G.P.: The action of peptides on the adrenal medulla. Release of adrenaline by bradykinin and angiotensin.
J. Physiol. 171, 98-108, 1964

Feldberg, W. and Lewis, G.P.: Further studies on the effects of peptides on the suprarenal medulla of cats.
J. Physiol. 178, 239-251, 1965

Frank, M.H.: Cardiovascular chemoreflexes from the perfused innervated ileum of the cat.
Am. J. Physiol. 228, 944-953, 1975

Garnier, L. and Alband, J.P.: Donn'es Preliminaries sur l'origine des Fibres.
C.R.Soc.Biol. (Paris) 169, 99-104, 1975

Gernandt, B. and Zotterman, Y.: Intestinal pain: An Electrophysiological investigation on mesenteric nerves.
Acta Physiol. Scand. 12, 56-72,1947

Goodman, L.S. and Gillman, A.: The pharmacological Basis of Therapeutics.
5th Ed., Macmilian Publishing Co. Inc, 630-637, 1975

Grunstein, M.M.; Younes, M. and Milic-Emili, J.: Control of tidal volume and respiratory frequency in anaesthetized cats.
J. Appl. Physiol. 35, 463-467, 1973

Haber, E.; Koerner, T.; Page, L.B.; Kliman, B. and Purnode, A.: Application of a radioimmunoassay for angiotensin I to the physiologic measurements of plasma renin activity in normal human subjects.
J. Clin. Endocrinol. 29, 1349-1355, 1969

Hess, G.L.; Zuperku, E.J.; Coon, R.L. and Kampine, J.P.: Sympathetic afferent nerve activity of left ventricular origin.
Am. J. Physiol. 227, 543-546, 1974

Heymans, C.; De Schaepdryver, A.F. and De Vleeschhouver, G.R.: Abdominal baro- and chemosensitivity in dogs.
Circ. Res. 8, 347-352, 1960

Heymans, C. and Neil, E.: Arterial chemoreceptors.
Handbook of sensory physiology.
Enteroreceptors Bd. E. Neil, III/I, 47-80, 1972

Hughes, J. and Roth, R.H.: Enhanced release of transmitter during sympathetic nerve stimulation in the presence of angiotensin.
Brit. J. Pharmacol. 37, 516-517, 1969

Hughes, J. and Roth, R.H.: Evidence that angiotensin enhances transmitter release during sympathetic nerve stimulation.
Brit. J. Pharmacol. 41, 239-255, 1971

Iggo, A.: Gastro-intestinal tension receptors with unmyelinated afferent fibres in the vagus of the cat.
Quart. J. Exptl. Physiol. 42, 130-143, 1957

Iggo, A.: Gastric mucosal chemoreceptors with vagal afferent fibres in the cat.
Quart. J. Exptl. Physiol. 42, 389-409, 1957

Johanson, B. and Langston, J.B.: Reflex influence of mesenteric afferents on renal, intestinal and muscle bloodflow.
Acta Physiol. Scand. 61, 400-412, 1964

Kao, F.F.: An experimental study of the pathways involved in exercise hyperpnea employing cross-circulation techniques.
In: Cunningham, D.J.C. and Lloyd, B.B. (editors); The regulation of human respiration, Oxford, Blackwell Scientific publications, 1963

Knox, C.K.: Characteristics of inflation and deflation reflexes during expiration in the cat.
J. Neurophysiol. 36, 284-295, 1973

Kostreva, D.R.; Zuperku, E.J.; Hess, G.L.; Coon, R.L. and Kampine, J.P.: Pulmonary afferent activity recorded from sympathetic nerves.
J. Appl. Physiol. 39, 37-40, 1975

Kostreva, D.R.; Zuperku, E.J.; Purtock, R.V.; Coon, R.L. and Kampine, J.P.: Sympathetic afferent nerve activity of right heart origin.
Am. J. Physiol. 229, 911-915, 1975

Kostreva, D.R.; Hess, G.L.; Zuperku, E.J.; Neumark, J.; Coon, R.L. and Kampine, J.P.: Cardiac responses to stimulation of thoracic afferents in the primate and canine.
Am. J. Physiol. 231, 1279-1284, 1976

Kostreva, D.R.; Hopp, F.A.; Zuperku, E.S.; Igler, F.O.; Coon, R.L. and Kampine, J.P.: Respiratory inhibition with sympathetic afferent stimulation in the canine and primate.
J. Appl. Physiol. 44, 718-724, 1978

Leek, B.F.: Abdominal and Pelvic Visceral receptors.
Br. Med. Bull. 33, 163-168, 1977

Lioy, F.; Malliani, A.; Pagani, M.; Recordati, G. and Schwartz, P.J.: Reflex hemodynamic responses initiated from the thoracic aorta.
Circ. Res. 34, 78-84, 1974

Loeschcke, H.H. and Trouth, C.O.: Effects on ventilation and circulation of topical electrical stimulation of the cerebellum.
Pflüg. Arch. 374, R 56, 1974

Luttmann, A. and Mückenhoff, K.: Ein digitales Verfahren zur Messung tiefer Frequenzen bei Bestimmung des Frequenzwertes während des Ablaufes einer jeden Periode des Signals.
Deutsch. Gesell. f. Biomed. Tech., 3. Jahrestagung in Hannover, 41-42, 1974

Malliani, A.; Pagani, M.; Recordati, G. and Schwartz, P.: Spinal sympathetic reflexes elicited by increases in arterial pressure.
Am. J. Physiol. 220, 128-134, 1971

Malliani, A.; Parks, M.; Tuckett, R.P. and Brown, A.M.: Reflex increases in heart rate elicited by stimulation of afferent cardiac sympathetic nerve fibers.
Circ. Res. 32, 9-14, 1973

Malliani, A. and Pagani, M.: Afferent sympathetic nerve fibers with aortic endings.
J. Physiol. (Lond) 263, 157-169, 1976

Mead, J.: Mechanics of the chest wall.
Proc. Int. Union of Physiol. Sciences (Budapest) 14, 29-30, 1980

Morrison, J.F.B.: Splanchnic slowly adapting mechanoreceptors with punctate receptive fields on the mesentery and gastrointestinal tract of the rat.
J. Physiol. (Lond) 233, 349-361, 1973

Newman, P.P. and Paul, D.H.: The projection of splanchnic afferents on the cerebellum of the cat.
J. Physiol. (Lond) 202, 223-237, 1969

Pätau, K.: Zur statistischen Beurteilung von Messungsreihen (eine neue t-Tafel).
Biol. Zbl. 63, 152-168, 1943

Paintal, A.S.: Vagal sensory receptors and their reflex effects.
Physiol. Rev. 53, 159-227, 1973

Paintal, A.S.: Thoracic receptors connected with sensation.
Br. Med. Bull. 33, 169-174, 1977

Paintal, A.S.: The nature and effects of sensory inputs into the respiratory centers.
Fed. Proc. 36, 2428-2432, 1977

Peterson, D.F. and Brown, A.M.: Pressor reflexes produced by stimulation of afferent fibres in the cardiac sympathetic nerves of the cat.
Circ. Res. 28, 605-616, 1971

Ranson, S.W.: Afferent pathways for Visceral Reflexes.
Physiol. Rev. 1, 477-522, 1921

Regoli, D.; Park, W.K. and Rioux, F.: Pharmacology of angiotensin.
Pharm. Rev. 26, 69-123, 1974

Remmers, J.E.: Extra-segmental reflexes derived from intercostal afferents: Phrenic and Laryngeal responses.
J. Physiol. (Lond) 233, 45-62, 1973

Richardson, D.; Stella, A.; Leonetti, G.; Bartorelli, A. and Zanchetti, A.: Mechanism of renal release of renin by electrical stimulation of the brainstem in the cat.
Circ. Res. 34, 425-434, 1974

Ricker, W.K.: Reflexes from the intestinal mesenter elicited by veratridine, acetylcholine and nicotine.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 124, 120-126, 1958

Saphir, R. and Rapport, E.: Cardiovascular responses of the cat to mesenteric intra-arterial administration of nicotine, cyanide and venous blood.
Circ. Res. 25, 713-724, 1969

Sarnoff, S.J. and Yamada, S.I.: Evidence for reflex control of arterial pressure from abdominal receptors with special reference to the pancreas.
Circ. Res. 7, 325-335, 1959

Schwartz, P.J.; Foreman, R.D.; Lowellstone, H. and Brown, A.M.: Effect of dorsal root section on the arrhythmias associated with coronary occlusion.
Am. J. Physiol. 231, 923-928, 1976

Sears, T.A.: The respiratory motoneuron and apneusis.
Fed. Proc. 36, 2412-2420, 1977

Siegelova, J.: The action of afferent splanchnic fibres in splanchnic ventilation reflexes in cats.
Physiol. Bonemoslov 25, 470 p, 1976

Sharma, K.N. and Nasset, E.S.: Electrical activity in mesenteric nerves after perfusion of gut lumen.
Am. J. Physiol. 202, 725-730, 1962

Steele, J.M., jr. and Lowenstein, J.: Differential effects of an angiotensin II analogue on pressor and adrenal receptors in the rabbit.
Circ. Res. 35, 592-600, 1974

Trippodo, N.C.; Coleman, T.G.; Cowley, A.W., jr. and Guyton, A.C.: Angiotensin II antagonists in dehydrated rabbits without baroreceptor reflexes.
Am. J. Physiol. 232, H 110 - H 113, 1977

Tuttle, R.S. and McCleary, M.: Mesenteric baroreceptors.
Am. J. Physiol. 229, 1514-1519, 1975

Uchida, Y.: Afferent sympathetic nerve fibres with mechanoreceptors in the right heart.
Am. J. Physiol. 228, 223-230, 1975

Uchida, Y.: Tachypnea after stimulation of afferent cardiac sympathetic nerve fibers.
Am. J. Physiol. 230, 1003-1007, 1976

Uchida, Y. and Murao, S.: Potassium induced excitation of afferent cardiac sympathetic nerve fibres.
Am. J. Physiol. 226, 603-607, 1974

Uchida, Y. and Murao, S.: Excitation of afferent cardiac sympathetic nerve fibres during coronary occlusion.
Am. J. Physiol. 226, 1094-1099, 1974

Uchida, Y. and Murao, S.: Acid induced excitation of afferent cardiac sympathetic nerve fibres.
Am. J. Physiol. 228, 27-33, 1975

Ueda, H.; Uchida, Y. and Kamisaka, K.: Mechanism of reflex depressor effect by Kidney in dog.
Jap. Heart J. 8, 597-606, 1967

Vander, A.J.: Effect of catecholamines and the renal nerves on renin secretion in anaesthetized dogs.
Am. J. Physiol. 209, 659-662, 1965

Vander, A.J.: Control of renin release.
Physiol. Rev. 27, 359-382, 1967

Wang, H.H. and Wang, S.C.: Respiration.
Ann. Rev. Physiol. 21, 151-182, 1959

Weaver, L.C.: Cardiopulmonary Sympathetic afferent influences on renal nerve activity.
Am. J. Physiol. 233, H 592 - H 599, 1977

Weaver, L.C.; Macklem, L.J.; Reman, K.A.; Meckler, R.L. and Oehl, R.S.: Organization of thoracic sympathetic afferent influences on renal nerve activity.
Am. J. Physiol. 227, H 44 - H 50, 1979

Widdicombe, J.G.: Reflexes from the lungs in the control of breathing.
In: Recent-Advances in Physiology, Ed. R.J. Linden, P. No. 239-278, London, Churchill, 1974

Widdicombe, J.G.: Reflex control of breathing.
In: MTP Int. Rev. Sci. Physiol. Series one, Vol. 2, Respiratory Physiology. P. No. 273-301, Ed. J.G. Widdicombe, London, Butterworth, 1974

Zanchetti, A.; Stella, A.; Leonatti, G.; Morganti, A. and Terzoli, L.: Control of renin release: A review of experimental evidence and clinical implications.
Am. J. Cardiol. 37, 675-691, 1976

Erklärung nach Paragraph 3 f

Ich versichere, daß ich meine Dissertation:

"Über die Wirkung von sympathischen Afferenzen
auf die Atmung und den Kreislauf der Katze"

selbständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt habe, und daß ich sie in der jetzigen oder ähnlichen Form an keiner anderen Fakultät eingereicht habe.

Nanduri R. Prabhakar

(Nanduri R. Prabhakar)

Bochum, im Januar 1982

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. med. Dr. h.c. H. H. Loeschcke für die freundliche Überlassung des Themas und seine jederzeit hilfsbereite Unterstützung bei der Fertigstellung und Diskussion dieser Arbeit herzlich danken.

Meinem Kollegen, Herrn Dr. W. Marek, danke ich herzlich für seine hilfsbereite Unterstützung und manche anregende Diskussion.

Für ihre sorgfältige Mitarbeit bei der Vorbereitung und Durchführung der Experimente, sowie deren Auswertung und Darstellung möchte ich Frau G. Reimus, Frau B. Bejer, Frau Chr. Bartels und Frau B. Borgmann danken.

Für die Mitarbeit bei der Fertigstellung dieses Manuskriptes habe ich Herrn Dr. K. Mückenhoff und Frau B. Bendick herzlich zu danken.

L E B E N S L A U F

Am 24. Dezember 1948 wurde ich als Sohn des Rundfunkdirektors Nanduri Subba Rao und seiner Ehefrau Sitadevi in Arugolanu (Indien) geboren. Nach bestandener "Secondary School Leaving Examination" an der Zilla Pairshad Highschool, Arugolanu, im Jahre 1960 besuchte ich das Governement College, Vijayawada und bestand die "Preuniversity Examination" im Jahre 1962. Anschließend erwarb ich den Grad des Bachelor of Science in Botanik, Zoologie und Chemie an dem Andhra Loyala College im Jahre 1966. 1968 - 1972 begann ich mit dem Studium der Physiologie im Medical College der Mahraja Sayaji Rao University in Baroda. 1972 - 1974 arbeitete ich als "Research Assistant" in der Abteilung für Physiologie des Medical College Baroda, 1974 - 1976 war ich als "Lecturer in Physiology", Medical College, Surat, tätig. 1980 promovierte ich im Fach Physiologie und erwarb den Grad "Doctor of Philosophy" der Fakultät für Medizin der Maharaja Sayaji Rao University, Baroda. Von Juli 1976 - Januar 1977 war ich als wissenschaftliche Hilfskraft am Lehrstuhl I des Physiologisches Institutes der Ruhr-Universität Bochum tätig. Seit Januar 1977 bin ich als wissenschaftlicher Assistent (m.d.V.b.) am gleichen Institut beschäftigt.

Am 21. Februar 1981 heiratete ich Jayshree Aditham.